Année 1972 *N°*

FACULTE DE MEDECINE DE PARIS

UER PITIE - SALPETRIERE

UNIVERSITE PARIS VI

14

THESE
pour le
DOCTORAT EN MEDECINE

(Diplôme d'Etat)

par

Monique VARLAN

NEE LE 8 FEVRIER 1936 A PARIS

Présentée et soutenue publiquement le *1972*

PRINCIPALES METHODES D'ETUDE D'UN ANTALGIQUE

PRESIDENT : MONSIEUR FR. LHERMITTE, PROFESSEUR

Professeur de Neurologie à la Faculté de PARIS

Editions de l'AGEMP

8, rue Dante - Paris Ve

Année 1972 *N°*

FACULTE DE MEDECINE DE PARIS

UER PITIE - SALPETRIERE

UNIVERSITE PARIS VI

THESE
pour le
DOCTORAT EN MEDECINE

(Diplôme d'Etat)

par

Monique VARLAN

NEE LE 8 FEVRIER 1936 A PARIS

Présentée et soutenue publiquement le *1972*

PRINCIPALES METHODES D'ETUDE D'UN ANTALGIQUE

PRESIDENT : MONSIEUR FR. LHERMITTE, PROFESSEUR

Professeur de Neurologie à la Faculté de PARIS

Editions de l'AGEMP

8, rue Dante - Paris Ve

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

A Monsieur le Professeur François LHERMITTE

Professeur

qui m'a fait l'honneur d'accepter
la présidence de cette thèse.

En hommage respectueux.

A Monsieur le Docteur SIGWALD

La valeur médicale, la probité, la conscience professionnelle et les qualités de coeur du Docteur SIGWALD ont été un exemple constant pour moi et pour tous ceux qui l'ont approché à l'hôpital.

Il m'a guidée et sous ses encouragements j'ai pu conduire à bonne fin ma thèse.

Je la lui dédie avec toute ma gratitude et ma reconnaissance.

A mes parents,

A mes amis,

A tous ceux qui me sont chers.

I N T R O D U C T I O N

Nous désirons rechercher la meilleure méthode pour étudier un antalgique et le situer parmi les autres thérapeutiques de sa catégorie. Pour cela, nous allons essayer de définir ce que représente le symptôme douleur et les ambiguités qui se cachent sous ce terme.
Dans un deuxième temps; nous considérerons les manifestations de cette douleur et donc les transformations d'une stimulation périphérique en une réponse enregistrable ou mesurable, aussi bien chez l'animal que chez l'homme.

Nous pensons qu'en étant capable de provoquer une douleur et d'en enregistrer la réponse, nous pourrons étudier une drogue susceptible de modifier cette réponse.

La douleur, symptôme très répandu, qui est le premier à faire prendre conscience au malade de son état, est pourtant indéfinissable.
La formulation donnée dans le Larousse "sensations ou sentiments pénibles du corps, de l'esprit ou du coeur" est vaste et englobe de nombreux concepts. Cette impossibilité de comparaison de sensations ou de sentiments provient du fait que ce terme est aussi bien employé par des philosophes, des physiologistes ou des médecins et que des éléments physiologiques sont intriqués avec des données psychologiques.

Même au niveau physiologique de nombreuses imprécisions demeurent :

- On ne sait s'il s'agit de perception puisqu'elle n'existe pas à l'état normal et n'est que fonction de l'intensité du stimulus périphérique de départ, et ne trouve sa réalité que dans un système d'alarme de l'organisme.

- Au niveau anatomique, l'individualité des récepteurs est discutée, l'identité des fibres médullaires est parfois difficile à suivre surtout dans le faisceau paléo-spino-thalamique, les projections diencéphaliques multiples font participer l'individu dans sa totalité.

- Ces imprécisions expliquent qu'avec l'intrication des phénomènes psychologiques la réponse au stimulus douloureux est variable .

Si on analyse le phénomène douloureux en demandant à un individu d'exprimer sa perception finale en s'aidant du langage , on s'aperçoit qu'en fonction du stimulus de départ mais aussi de la personnalité du sujet, les symbôles utilisés dans la verbalisation de cette sensation sont variables. Il existe des douleurs aux qualificatifs multiples tels que pulsatile, broyante, transfixiante, à type de brûlures ou de torsion.
Si au lieu de rechercher une qualification, on essaie de quantifier cette douleur on se heurte aux mêmes difficultés et on découvre que cette quantification est changeante d'un sujet à l'autre et même pour un même individu en fonction de son environnement.

De même chez l'animal, lorsqu'on enregistre une réponse au stimulus nociceptif primitif, on peut supposer que les phénomènes psychiques sont réduits, et pourtant la quantification de la perception finale est imminemment variable d'un animal à l'autre, et pour le même animal, en fonction de facteurs multiples.

Devant ces faits, nous nous proposons d'étudier les facteurs qui modifient les réactions tant animales qu'humaines à un stimulus nociceptif primitif, défini. Dans ce but, nous comptons rechercher les divers tests décrits pour provoquer un stimulus nociceptif et pour analyser la perception qui en résulte aussi bien chez l'animal que chez l'homme. Cette étude se terminera par la mise au point d'un type d'essai d'un antalgique, étant entendu que cet essai n'est pas exhaustif.

Le plan de notre travail est donc le suivant :

- Physiologie de la douleur

- Etude des antalgiques chez l'animal

- Etude des antalgiques chez l'homme à partir de douleurs expérimentales

- Etude des antalgiques en pathologie clinique

- Mise au point d'un essai clinique pour l'étude d'antalgique.

PHYSIOLOGIE DE LA DOULEUR

-:-

La connaissance de la physiologie nerveuse est encore incomplète car la douleur met en jeu une chaîne de réactions plus ou moins complexes selon son intensité et sa durée et peut au maximum mobiliser la totalité des structures nerveuses centrales.

Nous verrons tout d'abord, les bases anatomiques des voies de la sensibilité douloureuse puis les théories sur la physiopathologie de la douleur.

BASES ANATOMIQUES DES VOIES DE LA SENSIBILITE DOULOUREUSE

- Les voies de la sensibilité douloureuse

Classiquement, la sensation douloureuse reçue par des récepteurs périphériques, est véhiculée par des fibres faisant synapse dans la corne postérieure de la moelle.
De là, le message douloureux conduit par le deuxième neurone N_2 croise dans la moelle la ligne médiane, monte le long de la région antéro-latérale du cordon latéral de l'hémi moelle opposée en formant le faisceau en croissant de Déjérine et gagne le thalamus. Là s'établit un relais avec le troisième neurone thalamo-cortical avec projection au niveau cortical et sur les aires associatives.

- Nouvelles données neurophysiologiques

Les récepteurs de la douleur

Leur spécificité est discutée (Weddel)[14] (Leriche)[4]. La naissance de l'influx nociceptif se fait à partir des terminaisons libres des récepteurs.
Ces terminaisons libres, de très grande densité sont reliées soit à des f.amyéliniques, soit à des fibres myélinisées de faible calibre. On considère que les terminaisons libres reliées à des neurones de faible calibre sont des récepteurs universels. Les étapes de la génèse de l'impulsion nociceptive au niveau de ces terminaisons libres sont encore mal précisées. Il existe au niveau des récepteurs une accumulation d'ions. Il est vraisemblable que le stimulus ou son intermédiaire chimique crée une modification de la perméabilité de la membrane de la fibre nerveuse à certains ions. Les cations, en particulier le Na +, pénétreraient dans la membrane alors que les anions, la quitteraient. Il se formerait ainsi une différence de potentiel à l'origine de l'influx nerveux qui se propagerait alors le long de la fibre sans varier d'amplitude . (Marx)[6]
L'amplitude du potentiel d'action est fonction de l'intensité du stimulus qui lui a donné naissance. Les fibres capables de véhiculer cet influx sont de deux sortes : les fibres A delta myélinisées à conduction rapide, et les fibres C non myélinisées à conduction lente, de beaucoup, les plus nombreuses et qui ont un caractère plurisensitif (Douglas - Ritchie)[3].

- Articulation synaptique des fibres sensitives au niveau de la corne postérieure de la moelle.

Au niveau du premier relais synaptique dans la corne postérieure de la moelle, on trouve un amas neuronal très dense. Les connections synaptiques entre les premiers et deuxièmes neurones sensitifs ont lieu soit directement au niveau des cellules péricornuales ou des cellules du nucleus proprius, soit indirectement par l'intermédiaire d'interneurones situés dans la substance gélatineuse de Rolando (Pearson)(10). Les potentiels synaptiques les plus amples sont recueillis au niveau de la couche II ou zone gélatineuse de Rolando. Ce serait dans cette zone que se ferait la régulation de l'influx sensitif algogène par des fibres descendantes de la substance réticulée. Dans la couche IV (nucleus proprius) il y a convergence d'influx aussi bien des fibres de faible calibre que des fibres de plus gros calibre. Les extrêmités présynaptiques des plus grosses fibres sont le siège d'une dépolarisation alors que les petites fibres sont soumises à un phénomène d'inhibition.
A l'échelon médullaire , les fibres ne sont pas spécifiques et si les fibres C sont indispensables à la conduction douloureuse, par contre d'autres sensations peuvent être véhiculées par leur intermédiaire (Collins)(2).

- Le faisceau spinothalamique

Ce faisceau qui forme le faisceau en croissant de Déjérine, est composé de 2 parties : le faisceau paleo spinothalamique et le faisceau néo-spinothalamique. On remarque que le faisceau spinothalamique a un nombre de fibres beaucoup moins

élevé que les fibres arrivant à la corne postérieure ce qui implique une convergence importante au niveau de ce premier relais. Comme la vitesse de propagation de l'influx baisse très sensibilement de la moelle au tronc cérébral, il faut supposer que de multiples relais synaptiques s'étagent le long du faisceau (Collins)(2).

- Le faisceau paléo-spinothalamique fait l'originalité des voies spinothalamiques. Massif, mal structuré, parcouru par de multiples relais, il relie la corne postérieure aux structures supérieures et plus principalement aux noyaux de la substance réticulée. Les projections, probablement bilatérales (Mehler)(7) se font en premier lieu sur le noyau giganto cellulaire de la réticulée bulbaire (Olszwoski)(9). les noyaux du pont, du toit, les noyaux réticulaires du tegmentum, la substance grise périaqueducale. Cette liaison très importante avec la substance réticulée explique le rôle de maintien de la vigilance du faisceau paléo spino thalamique sur les structures supérieures et le contrôle exercé sur la moelle par régulation du niveau d'excitabilité. Les interconnexions existant au niveau de la substance réticulée entre le système ascendant et le système descendant, expliquent qu'un animal décortiqué présente encore des réactions nociceptives (Rossi - Brodal)(11).
Après leur passage dans la substance réticulée, les fibres du faisceau paléo-spinothalamique, poursuivent leur ascension vers les structures diencéphalo-télencéphaliques : le système thalamique diffus, les noyaux gris, l'hypothalamus, le rhinencéphale, le cortex et les aires associatives.

- Le faisceau néo-spinothalamique

Il s'oppose très nettement au faisceau paléo spinothalamique, par son individualité très nette au cours de son trajet, sa gracilité, et sa somatotopie relativement bien précise (Whitlock et Perl)[15]. Son trajet est rigoureusement solidaire de celui du lemniscus médian, il ne donne pratiquement pas de collatérale aux formations du tronc cérébral. Sa topographie l'a fait comparer par Mamo à un faisceau lemniscal en miniature. Il relaie au niveau du noyau postéro latéral thalamique, et des noyaux postérieurs thalamiques, pour se projeter au niveau des aires S_1 - S_2 corticales.

THERORIES SUR LA PHYSIOLOGIE DE LA DOULEUR

Plusieurs théories s'affrontent sur la physiologie de la douleur, selon que les auteurs sont partisans ou non de la spécificité des récepteurs et des voies de la sensibilité douloureuse. La constitution mal individualisée du faisceau paleo spino thalamique, et ses projections multiples au niveau diencéphalique et réticulaire, font que les recherches histologiques et électro physiologiques laissent de nombreuses incertitudes sur le rôle et les fonctions de ce faisceau.

La douleur est le résultat des intégrations successives de l'influx de la périphérie aux centres supérieurs.
La perception est faite par conséquent des réactions que le stimulus déclenche à tous les étages du système nerveux, chacun d'entre eux, réagissant à la fois à la stimulation et à la fois à la réaction des étages sus et sous jacents. (Scherrer)[12]

L'expérience de Charpentier qui fait réagir l'animal différemment selon l'intensité du stimulus, en est un exemple. Deux théories intermédiaires entre celles qui s'appuient sur des preuves de spécificité, et celles qui nient toute spécificité, permettent, semble-t'il, d'expliquer plus complètement la physiologie de la sensation douloureuse.

Théorie de Nordenboos (8)

Nordenboos s'appuie sur des constatations histologiques au niveau du faisceau paléo spinothalamique, pour laisser une place capitale à ce faisceau. Il constate que le faisceau paléo spino thalamique forme un vaste réseau, dont les mailles sont constituées de plusieurs neurones convergeant vers le neurone suivant.

Plusieurs neurones sont nécessaires, pour que la cellule nerveuse réceptrice, transmette l'influx. La synchronisation entre les différentes décharges est obtenue par l'égalisation des vitesses de transmission des différents neurones des mailles du filet. Ce filet qui est en connexion avec les fibres C "fonctionne comme un tout" (Mamo) (5).
Il est le siège de deux processus différents ; d'une part il transmet l'influx à partir d'une décharge nociceptive et d'autre part il reçoit des circuits inhibiteurs des fibres myélinisées sur les fibres amyéliniques, qui convergent vers la substance gélatineuse des cornes postérieures de la moelle. Ainsi Nordenboos explique, les différentes sensations douloureuses perçues, leur durée anormale, ou leur extinction, par un cheminement de l'influx le long de relais multiples qui laissent passer la différence de potentiel s'il y a convergence des influx sur une même cellule, le tout étant régulé par des processus descendants inhibiteurs ou facili-

tateurs provenant de la réticulée.

Théorie de Wall et Melzach[13]

Le rôle primordial pour la conduction de l'influx est cette fois çi dévolu à la corne postérieure de la moelle et plus précisément au rapport numérique entre les fibres A de petit calibre et les fibres C amyéliniques. Petites fibres et grosses fibres, envoient chacune des collatérales, qui vont moduler différemment l'activité de la substance gélatineuse de Rolando et par elle, le train d'influx extra lemniscal. La perte de temps au niveau de ces relais de la corne postérieure, est mise à profit pour analyser le message qui lui convient et le laisser passer au-delà d'un seuil variable selon le moment.

L'information lemniscale, de conduction rapide propagée par les fibres A suscite une contre réaction centrale qui très rapidement va refermer l'écluse gélatineuse de Rolando inhibant l'influx extra lemniscal - et la conduction des fibres C . Si la stimulation périphérique est très forte, l'activité des fibres A est incapable d'endiguer la facilitation tardive du message conduit par les fibres C, et il s'établit une douleur lente, mal définie, floue; là encore le système de contrôle supérieur peut être suffisamment fort ; pour diminuer très fortement l'intensité de l'influx douloureux.
Ainsi une émotion, l'angoisse augmentent la perception algique, par contre le détournement de l'attention vers un but, empêche la sensation douloureuse d'être intégrée.

Dans le cas de sections partielles de nerfs périphériques, les douleurs atroces ressenties peuvent s'expliquer par l'absence de contrôle des structures supérieures sur le système de contrôle de seuil, les grosses fibres en nombre plus réduit sont sectionnées et le circuit inhibiteur local en relation avec les fibres A au niveau de la corne postérieure, n'existe plus (Barge)[1]. Tous les systèmes de contrôle ayant disparu, la grille gélatineuse de Rolando reste ouverte en permanence et les potentiels d'action qui parcourent au repos les fibres C encore fonctionnelles, ne rencontrent plus d'inhibition à leur passage vers les centres supérieurs de perception.

ETUDE D'UN ANTALGIQUE CHEZ L'ANIMAL DE LABORATOIRE

-:-

L'étude d'un antalgique commence toujours par un essai sur l'animal afin d'obtenir un triage rapide des molécules susceptibles d'avoir chez l'homme l'effet recherché.

DOULEUR ANIMALE - DOULEUR HUMAINE

Le problème du pharmacologue est d'avoir des tests qui évoquent une certaine "douleur" chez l'animal et pour laquelle, celui-ci répond par une réaction enregistrable. Mais ces méthodes ne sont qu'approximatives car le concept de douleur ne recouvre pas le même phénomène chez l'animal et chez l'homme.

En effet les réponses de l'animal à un stimulus nociceptif peuvent aussi bien provenir de perturbations neuro-endocriniennes manifestées avant la douleur elle-même, que de phénomènes réflexes moteurs, avec fuite ou désorganisation kinétique, comme il en existe chez la grenouille spinale pendant la stimulation d'une patte.

Chez l'animal où il manque une "expression verbalisée de la souffrance (Bricout)[5] la douleur se compose de concomitants émotionnels et neurovégétatifs, peu mémorisables et mal explicités dans le souvenir.

Au contraire chez l'homme, il se superpose à ce phénomène élémentaire grâce à une mémorisation, une sommation des expériences vécues avec une interprétation au niveau psychique en fonction des conditions ambiantes.

Ainsi Michaux a pu écrire de la douleur pour l'homme : "Le psychisme l'inscrit dans l'expérience algique du sujet en interrogeant les tables de ses misères passées, enfin il projette l'ombre menaçante de cette expérience sur l'avenir".

NON SPECIFICITE DES ESSAIS PHARMACOLOGIQUES

Un autre handicap à l'utilisation exclusive des techniques pharmacologiques vient de leur non spécificité. Ainsi, de nombreux produits qui ont une action sur le système nerveux central ou le système nerveux périphérique tels que certains hypnotiques, des psychotropes, des atropiniques ou des sympathomimétiques peuvent sembler efficaces à des tests qui emploient des stimuli nociceptifs. Il est donc aisé de comprendre que d'autres essais complémentaires chez l'homme seront nécessaires pour pouvoir affirmer les propriétés antalgiques d'une drogue.

METHODES PHARMACOLOGIQUES

Les méthodes pharmacologiques, qui induisent un stimulus nociceptif, sont nombreuses et s'efforcent de reproduire des douleurs de types variés :

cutané, somatique profonde, viscérale. Ces techniques peuvent se diviser en deux groupes, selon que le stimulus nociceptif est d'intensité constante ou non.

Dans le premier cas, on attend l'apparition de la réponse de l'animal à la douleur suscitée. Cette réponse peut être graduée. Ainsi, dans le test de la plaque chauffante, on obtient chez la souris de l'agitation puis le lèchement des pattes, le saut sur place, le saut hors de la plaque, ceci à température variable, mais chaque réponse s'observe pour une température fixe.

Ces méthodes à stimulus nociceptif constant se prêtent même, à des mesures quantitatives. Un antalgique selon sa force peut faire diminuer différemment le nombre de contorsions d'une souris après injection intra-péritonéale d'une substance algogène, et la mesure du nombre de contorsions permet une évaluation quantitative.

Dans les méthodes à stimulus variable, on recherche l'intensité du stimulus ou sa durée, capable de provoquer une réponse chez l'animal.

Si l'intensité du stimulus est déterminée, on peut évaluer le délai existant entre le stimulus et la réponse. Cette méthode, nécessite un grand nombre d'animaux, et l'utilisation de mesures statistiques.

Quand le délai entre le stimulus et la réponse est constant on mesure des seuils. Ceux-ci se recherchent après plusieurs essais "à blanc" pour raccourcir le temps de réaction et permettre l'obtention de réponses plus reproductibles.

Cependant, quelles que soient ces méthodes, certains principes restent toujours les mêmes.

REGLES APPLIQUEES POUR LES ESSAIS PHARMACOLOGIQUES

- les tests doivent être reproductibles d'un expérimentateur à l'autre

- les dégats tissulaires minimes pour l'animal

- les différences de réactions, perceptibles, selon l'intensité du stimulus et selon la puissance de l'analgésique, afin que la méthode ait une certaine sensibilité

- la réaction de l'animal doit permettre d'identifier le point douloureux ; (la surface stimulée, n'interfère pas, puisque la sommation spatiale n'interfère pas au niveau des fibres provenant des récepteurs). En général, selon le point stimulé, la réaction est différente.
Une stimulation cutanée provoque une fuite, alors qu'une stimulation algogène profonde n'induit pas de mouvement de la part de l'animal.

- l'animal doit être placé dans des conditions aussi physiologiques que possible

- la répétition des impulsions douloureuses doit être évitée, pour ne pas modifier les réponses de l'animal par des phénomènes de recrutement, de facilitation ou d'occlusion.
Le conditionnement ou l'apprentissage doivent être éliminés ou au contraire bien acquis lors des mesures finales.

Charpentier[6] conseille, pour les éviter, de saturer d'emblée l'animal par une stimulation très forte, ainsi les phénomènes affectifs l'emportent de très loin sur les phénomènes intellectuels et l'animal ne peut adapter sa réponse.

Dans d'autres expériences, on recherche un apprentissage complet de l'animal, en répétant les stimuli avant que commencent les vraies mesures.

CARACTERISATION D'UN ANTALGIQUE

Très souvent un antalgique est caractérisé par la mesure d'un seuil douloureux. C'est la substance qui est capable d'élever ce seuil.

D'autres données sont intéressantes à rechercher pour caractériser un antalgique ; après l'intensité de l'effet analgésique, il est nécessaire d'en connaître la durée. On peut alors comparer la puissance d'un antalgique par rapport à un autre pris comme étalon en superposant les aires analgésiques des 2 produits (Truchaud)[25]. La surface analgésique s'obtient en indiquant en ordonnée l'intensité de l'effet obtenu par rapport au temps où les mesures sont faites, ce temps étant mis en abcisse.
Pour étudier l'effet dans le temps on utilise des tests répétitifs sur le même animal. Il faut obtenir une douleur pure, d'emblée maximum, de durée très courte, ne créant pas de réflexe de défense ; les stimulations obtenues avec un courant électrique répondent à ces critères.

Un antalgique peut aussi varier d'efficacité après un certain temps d'administration par métabolisme accéléré ou par prépondérance de certaines voies métaboliques accessoires - la mesure et son efficacité au bout de une à trois semaines permet de déceler ces anomalies.
Les tests pharmacodynamiques qui servent à étudier les antalgiques permettent donc d'avoir quelques notions d'une drogue avant ses essais cliniques.

ooo

Nous résumerons brièvement les 4 types de tests qui produisent des stimuli douloureux en nous aidant de l'énorme travail de synthèse qui a été fait par le Professeur Cheymol[8] puis nous décrirons quelques tests plus récents qui permettent de mieux différencier les antalgiques entre eux.

. STIMULATION MECANIQUE

On détermine un seuil douloureux à partir d'une pression exercée sur une partie du corps d'un animal. La réaction enregistrée est soit un cri, soit la réaction des muscles peauciers.

Il peut s'agir d'une pression exercée sur la queue
(test d'Eddy)[11] d'un chat
d'un singe
d'un rat

Dans le test d'Haffner[15] : le tail clip test, la pression est exercée à l'aide d'une pince sur la queue de la souris. Dans le test de Collier cette même pression s'exerce sur l'artère caudale, et on mesure le temps que met la souris à se mordre la queue pour essayer d'enlever le clip.

Dans d'autres méthodes des aiguilles sont enfoncées dans l'épiderme du dos d'un cobaye jusqu'à que soit perceptible le réflexe des muscles peauciers (test de Frommel)[13].

. STIMULATION THERMIQUE

- STIMULATION CALORIQUE RADIANTE

La peau rasée et noircie d'un mammifère est exposée à un rayonnement lumineux d'intensité croissante et pendant un temps fixe. Le seuil douloureux est déterminé par le frémissement des muscles peauciers.
Ce test peut se pratiquer sur le chien (Andrews - 1941), le cobaye (Winder - 1946), le rat (Thorp - 1946), la souris (Amour et Smith) : tail flick test.
Le rayonnement lumineux peut aussi s'appliquer pendant un temps variable mais selon une intensité fixe (Amour)[1].
Les nocicepteurs mis en jeu se situent au niveau superficiel.

- STIMULATION CALORIQUE PAR CONTACT

Le plus souvent on expose les pattes d'un animal à la chaleur d'une plaque et on repère le seuil douloureux lorsqu'il y a léchage des pattes ou saut. La chaleur peut progressivement augmenter (Woolff - 1944) ou être fixe et on note alors le temps de réaction à la chaleur (Mac Donald - 1946).
Les réactions de saut, de léchage des pattes, procèdent de l'apprentissage.

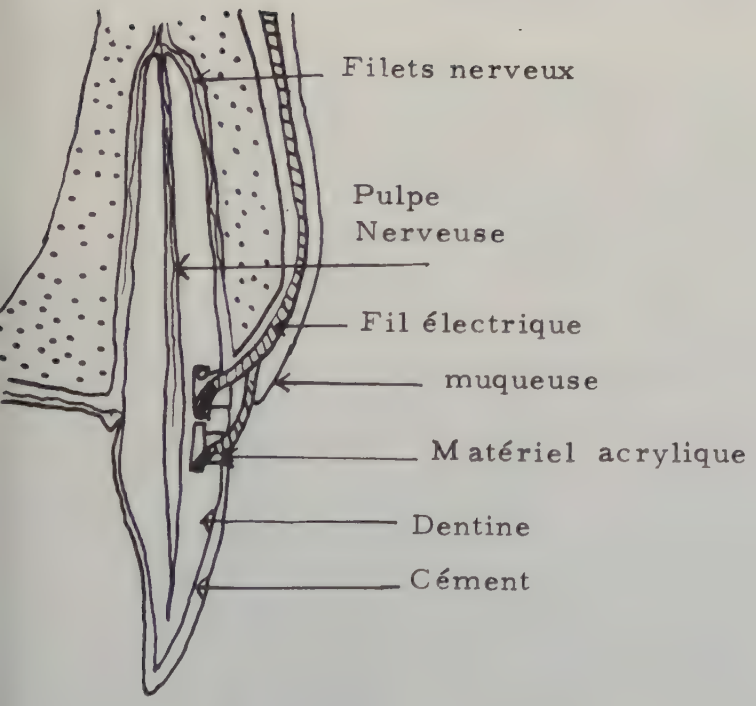
L'animal exposé pour la première fois à la plaque chauffante, n'effectue un saut qu'à haute température. Par contre, si le test est répété plusieurs fois, les sauts apparaissent pour des températures de plus en plus basses et dans des temps de plus en plus courts. Le conditionnement une fois acquis dure longtemps. Il disparait, si on soumet l'animal à une stimulation électrique. Le saut de la souris, est un comportement d'apprentisssage avec intégration du processus douloureux au niveau cortical ; ceci peut se rapprocher d'un comportement humain (Jacob)[17].
Seuls les antalgiques narcotiques agissent à ce test.

Dans d'autres techniques, on se sert du rat. Le test est simple et rapide. On plonge la queue du rat dans de l'eau chaude et on mesure la température pour laquelle le rat agite sa queue. Malheureusement ce test nécessite une contention que le rat supporte mal (Janssen)[19]. Malgré tout, la méthode de Janssen est plus spécifique que le test de la plaque chauffante.

. STIMULATION ELECTRIQUE

La sensibilité douloureuse du nerf trijumeau, est explorée par un courant électrique à voltage variable, ce courant stimule la pulpe dentaire d'un animal : lapin, cobaye ou chien.

Cette méthode a l'inconvénient de nécessiter une longue préparation de l'animal, en conséquence, elle ne peut servir, pour détecter rapidement un antalgique de plusieurs autres substances. Il est aussi courant de voir des abcès, une nécrose ou une détérioration du nerf pulpaire chez un animal ainsi préparé depuis peu de temps.



Section longitudinale d'une canine

La stimulation électrique ne produit plus alors une douleur pure, mais celle-ci s'installe sur une sensation générale douloureuse. Mahan (23) a mis au point une technique qui permet d'utiliser le même animal pendant plusieurs mois. Les 2 électrodes sont placées dans la prédentine sans pénétrer dans la pulpe et les 2 fils électriques qui partent des électrodes sont glissés sous la peau de la face et solidement fixées sur le crâne du chat.

Dans d'autres tests, la stimulation électrique s'applique à la peau d'un mammifère : chien, rat ou souris, ou à des muqueuses et simule alors des douleurs proctologiques (Gibson)[14].

Le seuil douloureux est caractérisé soit par le retrait de l'animal, soit par son cri.

Les nocicepteurs mis en jeu par ces courants électriques sont des nocicepteurs profonds. En général, les analgésiques narcotiques répondent mieux à ce type de test que les antipyrétiques. Cependant, les antalgiques antipyrétiques peuvent être décelés au test de Gibson.

. STIMULATION CHIMIQUE

De très nombreux agents chimiques peuvent provoquer une douleur s'ils sont placés directement au niveau des récepteurs périphériques de la peau ou s'ils excitent les récepteurs situés au niveau du péritoine ou au niveau des tuniques vasculaires.

Les premiers essais ont été faits par Armstrong[2] qui appliquait des solutions à base d'ions K + à travers une plaie produite par la cantharidine. La douleur obtenue est proportionnelle selon une fonction logarithmique à la concentration en ions k + . Cette douleur induite par un agent chimique est en relation avec une douleur provoquée par une pression.

Après une administration de K + sur la plaie, il existe une période réfractaire où la douleur n'est pas perçue, cette période est variable selon l'agent chimique déposé. Comparativement au K +, la bradykinine a un temps de latence plus long pour provoquer une algie d'intensité beaucoup plus forte et beaucoup plus longue, ce fait peut faire penser que les récepteurs atteints sont différents ou que leur stimulation nécessite un intermédiaire, produit par l'agent chimique introduit.

Les agents irritants, ont ensuite été injectés par voie intra-péritonéale.
Deux tests sont très employés actuellement car ils permettent de sélectionner n'importe quel type d'antalgique, ce sont les tests de Siegmund et de Koster.

Test de Siegmund Cadmus - Lu [25], à la paraphénylquinone.
L'injection intrapéritonéale chez la souris de l'agent irritant provoque des contorsions et des étirements de l'animal qui sont comptés pendant une heure.

Test de Koster [20], l'agent irritant est l'acide acétique.
Par la suite, bien d'autres substances irritantes ont été employées.
Lors de l'irritation péritonéale, les récepteurs périphériques sont excités, tous les types d'antalgiques même les antimorphiniques sont efficaces contre les contorsions (Bensley) [3].

Le temps de latence entre l'injection irritante et les contorsions de la souris est fonction du mode d'action de ces substances. L'acétyl choline, la bradykinine, l'histamine, la 5 hydroxy tryptamine, à temps de latence court, agissent directement. Le CLK, l'ATP, le tanin, la fleur de moutarde induisent plus lentement les ondes de constriction et les élongations de la souris ; cet effet lent provient d'une action indirecte par production de substances endogènes algogènes (Collier)[9].

Pour certains auteurs, le médiateur chimique de la douleur serait la bradykinine, et les autres substances agiraient en libérant secondairement la bradykinine.
La bradykinine est un agent algogène à dose infinité simale aussi bien par voie intraveineuse que par voie intra artérielle (2 microgram. par chien)(Braun)[4]. La réponse du chien, à cette douleur est toujours la même.
Elle se traduit par une violente agitation : l'animal tourne la tête du côté opposé si l'injection a été pratiquée dans la carotide, il y a aboiement, tentative de morsure, et au niveau somatique, tachycardie, hypertension, hyperpnée.

Les antalgiques agissent tous, en diminuant les réponses de l'animal aux substances irritantes injectées. Mais les antipyrétiques suppriment mieux les réponses induites par l'a. choline que les narcotiques; ils agissent mieux sur les contorsions à l'a. choline que celles produites par la tryptamine à l'inverse des narcotiques. Ces différences d'efficacité peuvent faire penser que le mode d'action des antalgiques antipyrétiques et des narcotiques est différent et qu'il existe plusieurs médiateurs chimiques de la transmission douloureuse.

Comme nous l'avons déjà mentionné plus haut, ces tests permettent de sélectionner n'importe quel type d'antalgique, malheureusement ils ne sont pas spécifiques.

En effet, les sympathomimétiques avec l'amphétamine, les parasympathomimétiques, les antihistaminiques, certains neuroleptiques agissent aussi sur les contorsions des souris ayant reçu des substances algogènes en intra-péritonéal.

En réalité, il n'est pas tout à fait exact de dire que la réaction à ces tests est faussement positive. Ces substances ont une efficacité réelle dûe à une action sur certains facteurs composant les phénomènes dolorigènes, aussi bien au niveau central que périphérique.

TESTS PERMETTANT DE JUGER LE NIVEAU D'ACTION D'UN ANTALGIQUE.

. TEST DE RANDALL ET SELITTO (24)

Dans ce test, il s'agit de rechercher l'effet analgésiant d'une drogue sur un tissu enflammé. La réaction inflammatoire est provoquée par l'injection sous l'aponévrose plantaire d'une des pattes d'un rat, d'une suspension de levure de bière.

Au bout de 4 heures, la sensibilité à la douleur de la patte enflammée est maximum. Cette douleur est déclenchée par une pression mécanique mesurée en mm de Hg sur la patte enflammée. Le seuil douloureux est apprécié par le retrait de la patte du rat lorsque la pression exercée augmente.

L'intérêt de cette méthode vient de ce qu'elle permet de différencier les antalgiques centraux, des antalgiques à action périphérique.
Les narcotiques augmentent le seuil à la douleur aussi bien sur la patte enflammée que sur les autres pattes alors que les antalgiques à action périphérique ne sont efficaces que sur la patte qui a reçu l'injection de levure de bière.

. TEST DE CHARPENTIER (Méthode quantitative)(7)

Charpentier a décomposé les réactions du rat à un stimulus électrique d'intensité croissante. Chaque manifestation correspond à un niveau différent d'intégration de la douleur.
Tout d'abord apparaît, le sursaut qui n'est qu'un simple réflexe médullaire. Puis, l'animal fuit en avant. Cette activité motrice correspondrait à une stimulation de la substance réticulée mésencéphalique.

Dans un troisième temps, le rat crie , ce qui traduit un phénomène affectif relié à la formation limbique. Dans le quatrième temps, pour les stimulations électriques les plus fortes, le rat mord les électrodes qui se trouvent à la base de sa queue. Il y aurait alors intégration de la douleur au niveau cortical et réaction de défense appropriée.

Les analgésiques narcotiques de type morphine ont une action préférentielle sur le cri et la morsure et agiraient au niveau central, alors que l'aspirine agit corrélativement sur les 4 paramètres ; mais son action est surtout marquée sur la fuite et le sursaut ce qui impliquerait une efficacité plus importante au niveau périphérique.

Le Pyramidon a un effet préférentiel sur les deux derniers paramètres qui correspondent aux niveaux d'intégration supérieurs.

. TEST D'EVANS[12] Conditionnement opérant

Des rats sont placés dans une cage à plancher électrifié pendant des intervalles de temps réguliers. Ils sont entrainés à actionner un levier pour interrompre les secousses électriques. Lorsque les secousses électriques sont d'un trop haut voltage la douleur et son anticipation anxieuse empêchent le rat d'actionner le levier. Les analgésiques à effet central agissent sur l'anxiété et le rat peut recommencer à actionner son levier.

. LE TEST DE HILL[16] procède du même principe. On effectue le déconditionnement d'un rat à l'aide d'un courant électrique émis chaque fois que le conditionnement opérant se manifeste. La morphine fait réapparaître le conditionnement antérieur.

. TEST DE LIM[21] en circulation croisée

Lim relie la rate d'un chien receveur à la carotide d'un chien donneur, le système veineux de la rate est relié à la veine jugulaire. La rate reste inervée par les nerfs spléniques, elle est vascularisée mais sa vascularisation est en dehors de la circulation du chien receveur.

L'injection intra splénique de bradykinine produit une douleur chez le chien receveur qui se traduit par l'aboiement de l'animal.

Lorsque des antalgiques comme l'Aspirine, le N-acétyl-p-aminophénol ou la phénylbutazone sont donnés au chien donneur, la douleur induite par la bradykinine ne se manifeste pas. Si au contraire, ces mêmes antalgiques sont donnés au chien receveur (la circulation splénique est déconnectée de la circulation générale du receveur), la douleur à la bradykinine est manifeste.

Dans un deuxième temps on donne à l'animal receveur de la morphine, d-propoxyphène ou de l'éthoheptazine : l'animal receveur n'aboie pas. Si ces antalgiques sont donnés à l'animal donneur, on retrouve l'aboiement du chien receveur lors de l'injection de bradykinine.

Lors d'une autre expérimentation Lim a placé des électrodes de réception sur les fibres nerveuses afférentes et ainsi il enregistre l'influx nerveux déclenché par l'injection de bradykinine. Là encore l'injection d'aspirine bloque les potentiels d'action du nerf splanchnique provoqués par la bradykinine.

L'action de l'aspirine est donc périphérique.[22] Pour Lim il ne s'agit pas d'une combinaison chimique de l'antalgique avec la Bradykinine ou d'une neutralisation mais d'une action nerveuse sur les récepteurs et leurs fibres puisque les potentiels d'action du nerf splanchnique sont stoppés.

EN CONCLUSION

Les narcotiques analgésiques agissent sur tous les tests cités, si les doses données sont suffisantes. Lorsque les tests impliquent des réponses élaborées avec une participation corticale importante, les doses de narcotiques qui font disparaître la réponse comportementale à la douleur sont plus faibles que lorsqu'il s'agit de réponses intégrant des circuits situés plus bas dans le S.N.C.

Par exemple, le comportement agressif disparaît avant le retrait de la queue, le saut avant le lèchement des pattes, le cri et les morsures dirigées contre l'agression, avant la fuite.

Les tests qui mettent en jeu des réponses peu élaborées donnent des résultats plus sûrs et plus spécifiques de la douleur.

Lors de l'étude d'un antalgique la réactivité à un seul test n'est pas suffisante et il faut envisager l'ensemble des tests où l'action du corps est manifeste. Il est surtout important de considérer l'écart entre la dose efficace antalgique et la dose qui produit une perturbation au niveau du S.N.C.

Pour les antalgiques non narcotiques, le problème est beaucoup plus difficile comme l'a souligné Jacob [18], la plaque chauffante, le pincement de la queue et le retrait de la queue ne sont pas influencés ou plutôt les effets résultant sont trop légers pour caractériser des substances qui chez l'homme sont actives à des doses très éloignées de leur dose toxique. Pour Collier [10] les anal-

gésiques antipyrétiques agissent mal sur de nombreux tests pour trois raisons : leurs propriétés anti-inflammatoires adjacentes, la mise en jeu de facteurs algogènes comme la bradykinine et leur durée et leur niveau de stimulation inadaptés. Pour étayer cette explication on peut se rappeler que les antalgiques antipyrétiques sont actifs sur les tests qui utilisent un processus inflammatoire comme dans le test de Randall et Selitto et les tests où les récepteurs péritonéaux sont stimulés par des substances chimiques variées.

TESTS UTILISANT DES DOULEURS PROVOQUEES CHEZ L'HOMME

-:-

DOULEURS EXPERIMENTALES - DOULEURS PATHOLOGIQUES

Bien que la douleur induite expérimentalement ne puisse être comparée avec rigueur à la douleur apparue spontanément, en clinique, elle permet cependant une approche préliminaire de la valeur d'un antalgique, tout au moins pour certains auteurs (Laon)[26], (Hill)[16].
Ces essais ne sont pratiqués, bien entendu, que chez des sujets avertis et consentants.

Les stimuli provoqués expérimentalement se comparent approximativement soit à des douleurs somatiques profondes, soit à des douleurs superficielles.

Ainsi Wolff et collaborateurs[33] pensent que la douleur provoquée par une injection saline dans un muscle gastrocnémien induit une douleur diffuse, profonde, lente à s'installer, d'intensité comparable à celle de l'arthrite.
De même Theobald[29] trouve qu'un courant électrique appliqué au col utérin, provoque une douleur analogue à une dysménorrhée ; les femmes souffrant de dysménorrhées sont plus sensibles à des courants de faible intensité.

Les tests utilisant des douleurs expérimentales, font l'objet pourtant de nombreuses réticences. (Beecher)[1], Wolff-Jarvik[32] par exemple, démontrent que chez un même individu, il existe des différences de réaction selon l'état émotionnel du sujet, sa mémoire des expériences passées et l'intensité des stimuli appliqués. Smith[2] trouve aussi que la morphine ne se distingue nettement d'un placébo que pour des douleurs insupportables.

TESTS EXPERIMENTAUX ET FACTEURS HUMAINS

La comparaison des résultats obtenus avec le même antalgique essayé sur des douleurs expérimentales et des douleurs cliniques s'avère encore plus difficile, à cause des facteurs humains qui interviennent :

- l'état émotif fait varier la perception
- l'anticipation anxieuse augmente la participation douloureuse (Hill et Coll.)[18], (Kornetsky)[21], (Egbert)[12]. Ainsi un sujet averti, ressent moins intensément la douleur
- la relaxation a une influence favorable
- par contre, l'évocation de la douleur d'autrui, ne semble pas influer sur le seuil de perception (Bobey)[5].

L'anxiété est probablement un des facteurs les plus importants sur la perception algique finale.

Un examinateur rassurant obtient une élévation du seuil douloureux à un stimulus électrique, analogue à celui obtenu après une injection de 10 centigrammes de morphine, avec un expérimentateur non prévenant. Cette discordance des résultats montre bien que la douleur est l'ensemble de 2 composantes : un facteur sensitif : la perception, et un facteur émotionnel qui détermine la réaction finale (Denton)[10]. La modification psychologique de la sensation originale transforme cette réaction (Strong)[28]. (Lasagna)[22] pense aussi que l'anxiété est la seule variable qui puisse expliquer que 10 centigrammes de morphine et 10 centigrammes de méthotriméprazine sont aussi efficaces sur les douleurs pathologiques, alors que seule la morphine est active sur des douleurs provoquées expérimentalement.

Les antalgiques agissent sur l'une des deux composantes ou sur les deux soit, par action au niveau des récepteurs périphériques, soit par augmentation du seuil douloureux, soit en créant un certain désintérêt affectif du stimulus douloureux par une action centrale. L'exemple le plus connu, est celui de la morphine qui agit en même temps sur la perception et l'anxiété associée à l'anticipation de la douleur (Hill et coll.)[18].

L'expérience de Hill-Kornetsky[17] montre nettement que la morphine agit aussi comme anxiolytique puisque des sujets sous morphine, recevant une décharge électrique chaque fois qu'ils n'accomplissent pas une tâche, comptent peu de pénalties et ont des temps de réaction bien plus courts que des sujets témoins.

Et Beecher[1] conclut que les différences observées par les expérimentateurs s'expliquent probablement par le fait que les douleurs suscitées sont d'intensité moins forte et sont moins angoissantes que celles rencontrées en clinique.

COMPARAISON DES TESTS EXPERIMENTAUX

Mais même entre eux, les tests avec douleurs provoquées ne peuvent être comparés car les stimuli douloureux engendrent des types d'algies différents.

Ainsi la contraction d'un muscle ischémié détermine une douleur qui se rapproche d'une algie d'origine viscérale (Harrisson)[14] où la douleur de la claudication intermittente et les stimuli chimiques reproduisent des algies tissulaires d'origine inflammatoire. Il peut donc être très difficile de reconnaître un antalgique d'un placébo, selon le stimulus doborigène employé ; Robson[27] montre par exemple qu'un corps actif sur une douleur induite par un stimulus thermique, peut fort bien ne pas être efficace sur une douleur obtenue par pression du tibia selon la méthode de Dundee.
Certains tests expérimentaux ont cependant été comparés.

Pour Wolff-Potter-Vermeer-Even[33], les stimuli induisant des seuils douloureux proches, sont comparables. Ils trouvent ainsi une certaine corrélation, d'une part entre les douleurs produites par les solutions hypotoniques et la chaleur radiante, et d'autre part entre les douleurs produites par les solutions hypertoniques et le froid.

Mais quel que soit le test, il ne faut pas oublier que les effets du stimulus algogène, n'explorent pas forcément la gravité de la douleur, d'autant plus que les comportements diffèrent selon les tests employés.

PRINCIPES DES TESTS EXPERIMENTAUX

Les tests utilisés pour évoquer un phénomène douloureux chez l'homme sain s'appliquent à mesurer soit un seuil douloureux, soit une intensité douloureuse tolérable, soit l'écart entre les 2 mesures.

- Le seuil douloureux varie suivant de nombreux facteurs :

. La race du sujet a une certaine importance : la race noire a un seuil douloureux plus bas.

. Le sexe interfère aussi : les femmes sont plus sensibles que les hommes.

. L'âge peut modifier les résultats : la sensibilité douloureuse diminue avec l'âge. Les individus de moins de trente ans requièrent plus de narcotiques que les gens de plus de cinquante ans (Beecher)[4].

. Et pour un même sujet, le seuil douloureux est influencé par un changement de température de la peau, la transpiration, les substances ou les phénomènes extérieurs qui modifient le système nerveux autonome.

. Enfin, les modifications du psychisme diminuent les sensations algiques.
L'inattention, la distraction, l'adaptation et l'entraînement au test, sont autant de données qui entraînent une extinction de la douleur. Ce phénomène était bien connu autrefois des arracheurs de dents qui opéraient aux roulements de tambour.

. Le seuil douloureux est aussi fonction de l'intensité du stimulus appliqué au départ et de l'intervalle entre deux stimuli (Haslam)(15).

Ainsi quant au départ, on utilise une température basse et des progressions faibles dans l'augmentation thermique, le seuil douloureux se situe au dessous de celui trouvé avec la même température basse de départ mais avec une progression thermique plus rapide pour chaque stimulus.
Le phénomène a été expliqué de la façon suivante : une suite de stimuli altère les réponses du sujet en abaissant ses possibilités d'adaptation.
Cette succession de stimuli exerce un effet inhibiteur sur le niveau d'adaptation du sujet analogue à celui qu'on retrouve dans certaines inhibitions de nature psychologique.
Le seuil douloureux ne correspond donc qu'à une adaptation sensorielle.
Il est curieux de noter que Grindley en étudiant le seuil du toucher avait trouvé qu'une légère augmentation dans la force des stimuli donnait lieu à un seuil plus élevé ; alors que pour la mesure du seuil douloureux on retrouve un effet inverse:à savoir qu'une petite augmentation thermique produit un seuil plus bas.

- Aussi de nombreuses méthodes s'appliquent à rechercher l'intensité douloureuse tolérable qui est moins sujette à variation pour un même individu.

Cependant,quel que soit le type de méthode utilisé : mesure du seuil douloureux, ou intensité douloureuse supportable, il faut appliquer quelques règles strictes qui sont proches de celles utilisées lors d'étude d'antalgique sur les douleurs pathologiques.

- L'emploi d'études statistiques s'avère indispensable pour comparer deux lots de sujets auxquels sont administrés deux antalgiques différents.

- Un lot témoin permet d'obtenir une "moyenne"de la perception douloureuse.

- Les volontaires sains ne peuvent servir que pour un très petit nombre d'études, car l'adaptation des individus est très rapide.

TESTS UTILISANT DES DOULEURS EXPERIMENTALES

Tout comme les tests mis au point chez l'animal, ils peuvent se classer en quatre groupes selon les stimuli nociceptifs employés : stimuli mécaniques, stimuli thermiques, stimuli électriques, stimuli chimiques.

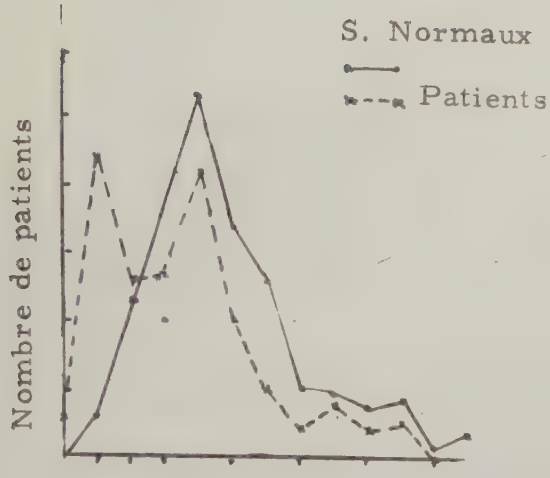
. STIMULI MECANIQUES

Le premier ,Von Frey [30] en 1897 met en évidence des points sensibles à la douleur en utilisant des crins de différents calibres appliqués selon une certaine pression sur l'angle interne de la paupière ou des lèvres.

Peu à peu cette technique est codifiée (Seevers) et les pressions exercées sont appréciées en poids.

D'autres auteurs imaginent d'exercer une pression à l'aide d'un poinçon mobile sur la deuxième phalange du pouce et de rechercher le seuil douloureux (Pelner) ou encore d'exercer une pression sur l'os styloïde (Libman).

Avec l'algomètre de Keele [19] (piston comprimant un doigt) on arrive à des mesures plus précises qui permettent de constater des faits curieux.



Seuil douloureux chez sujets normaux et patients

Un certain nombre de personnes sont hypersensibles à ce test, ce sont celles qui ont déjà subi plusieurs opérations ou qui ont eu une émotion intense, ou qui se plaignent sans cause organique décelable.
Le seuil douloureux est différent selon le doigt utilisé , la main droite ou gauche, il est précédé d'une période de latence qui se raccourcit quand la pression augmente. Et plus la pression est appliquée rapidement plus on trouve un seuil élevé.
En déterminant ce seuil à l'aide de plusieurs mesures on s'aperçoit qu'il diminue d'abord pour se stabiliser à une valeur plus haute par la suite.

Ces constatations montrent à quel point le contrôle de la technique est essentiel pour éliminer le plus possible de variables.

Un test, le test de Deneau[9] est encore utilisé couramment. Deneau applique une compression du mollet à l'aide d'un sphygmomanomètre. Deux seuils sont notés, tout d'abord celui où paraît une gêne douloureuse diffuse stable puis ensuite celui où la douleur devient vive et localisée.

Le premier seuil signalé verbalement par le sujet est seul retenu. L'auteur estime que la douleur obtenue s'identifie à une myalgie et qu'elle est plus proche des vraies douleurs soignées par les antalgiques type-acétylé , que des douleurs d'origine cutanée provoquées par d'autres méthodes.

Dans le test de Burn[7], la douleur est produite par la fermeture de deux mâchoires de fer qui pincent le tendon d'Achille, la pression obtenue à l'aide d'une vis qu'on resserre lentement, est mesurée à l'aide d'une jauge de pression.

La douleur sourde s'établit lentement et permet seulement de noter un seuil douloureux car la progression algogène est difficile à percevoir d'une façon fine.

L'auteur compare la douleur induite par cette méthode à la douleur ressentie lors de maux de dents violents.

Dans d'autres tests la douleur obtenue est celle qui se produit après ischémie d'une zone tissulaire comprimée.
Ainsi, Lewis[33] en 1931 étudie les antalgiques sur des douleurs d'artéritiques puis en 1938 met au point un test où la douleur provient de l'ischémie d'un muscle. Harrisson et Bigelow[14] en 1943 admettent que cette douleur peut se comparer à une algie d'origine viscérale. Dans ces premières méthodes les expérimentateurs s'étaient attachés à délimiter un seuil douloureux.
Beecher[2] au contraire cherche à obtenir une douleur ischémique lentement avec anxiété concomitante[3] car il estime que ce sont les deux variables qui rapprochent le plus les douleurs cliniques des douleurs produites expérimentalement . Avec cette technique, il mesure le temps nécessaire à l'apparition d'une douleur intolérable.

Ce test au tourniquet consiste à obtenir une ischémie de bras à l'aide d'une bande d'Esmarch et au dessus de cette bande, à adapter un bandage pneumatique sous un pression de 250 mm de Hg ; le sujet en même temps actionne une barre, il s'arrête quand la douleur devient insupportable ; la méthode est sensible et permet de distinguer un placébo de l'Aspirine de celui de la Morphine.

Les autres tests qui font appel à des stimuli mécaniques cherchent à reproduire des douleurs d'origine viscérale. Ainsi Chapmann en 1949 imagine un test où la douleur est provoquée par un ballonnet que l'on gonfle progressivement dans l'oesophage et Gaensler en 1951 déclenche une douleur sourde en dilatant la voie biliaire principale à l'aide de tubes de verre de calibres différents. Ces 2 méthodes et leurs variantes très pénibles, sont difficilement applicables chez de nombreux sujets ; elles sont peu reproductibles et pratiquement abandonnées actuellement.

. STIMULI THERMIQUES

La douleur peut être produite par contact ou par rayonnement. Le contact peut s'obtenir à l'aide d'un fil de nichrome chauffé et appliqué sur la peau, en général, le front (Lee - 1949) mais dans ces expériences, la température du fil est difficilement mesurable car il existe une déperdition de chaleur, la conduction à travers la peau est variable et de plus, on sépare mal les sensations tactiles des sensations douloureuses.

Il semble que les stimuli obtenus par rayonnement soient plus reproductibles et ne fassent appel qu'aux sensations douloureuses.

Dans la méthode de Hardy-Wolff-Goodell[13] , le temps d'exposition du rayonnement est fixé, l'intensité lumineuse varie et on recherche le seuil douloureux du rayonnement dirigé sur le front du sujet. C'est cette méthode qui est le plus couramment reproduite.

D'autres techniques font appel au froid pour produire une douleur ; soit par vaporisation de neige carbonique à une température pas trop basse pour ne pas obtenir une anesthésie locale de la peau (Edes), soit en faisant plonger la main d'un sujet dans l'eau froide (Wolff)[31] et même en demandant au volontaire d'agiter la main (Barbizet). Les méthodes qui se servent du froid comme stimulus douloureux sont moins précises.
Cependant, elles permettent de mesurer un seuil douloureux et la tolérance maximale à la douleur.

Le seuil douloureux est différent pour le doigt dominant de la main (Wolff-Jarvik)[35].

Avec une méthode thermique il est possible de distinguer l'effet de la Codéine et de l'Aspirine sur un placébo et sur un hypnotique ce que l'on n'obtient pas avec une méthode utilisant un stimulus électrique. Cette distinction entre les deux antalgiques ne ressort qu'après une étude statistique faite en "cross over" sur 2 lots de volontaires, chacun des sujets servant de propre témoin.

Ces tests ont l'inconvénient de nécessiter un essai sur un grand nombre de sujets car chaque individu testé répond selon un large échantillonnage de scores.

. STIMULI ELECTRIQUES

Les stimuli nociceptifs obtenus à partir de courants d'intensité et de forme variables s'appliquent comme en pharmacologie à la pulpe dentaire (Freund), à la peau, à l'os (Clutton Broke) ou aux muqueuses vaginales (Théobald-Menzies-Bruyant)[29].

Pour tous les essais le courant est bien défini avec stimulation en mono ou bipolaire ou encore transmis par l'intermédiaire d'eau salée.
L'emplacement des électrodes est aussi bien codifié ; par exemple au niveau de la peau, du dos de la main, ou encore à l'extrêmité du nez.
Avec les tests électriques, on peut mesurer le seuil douloureux.

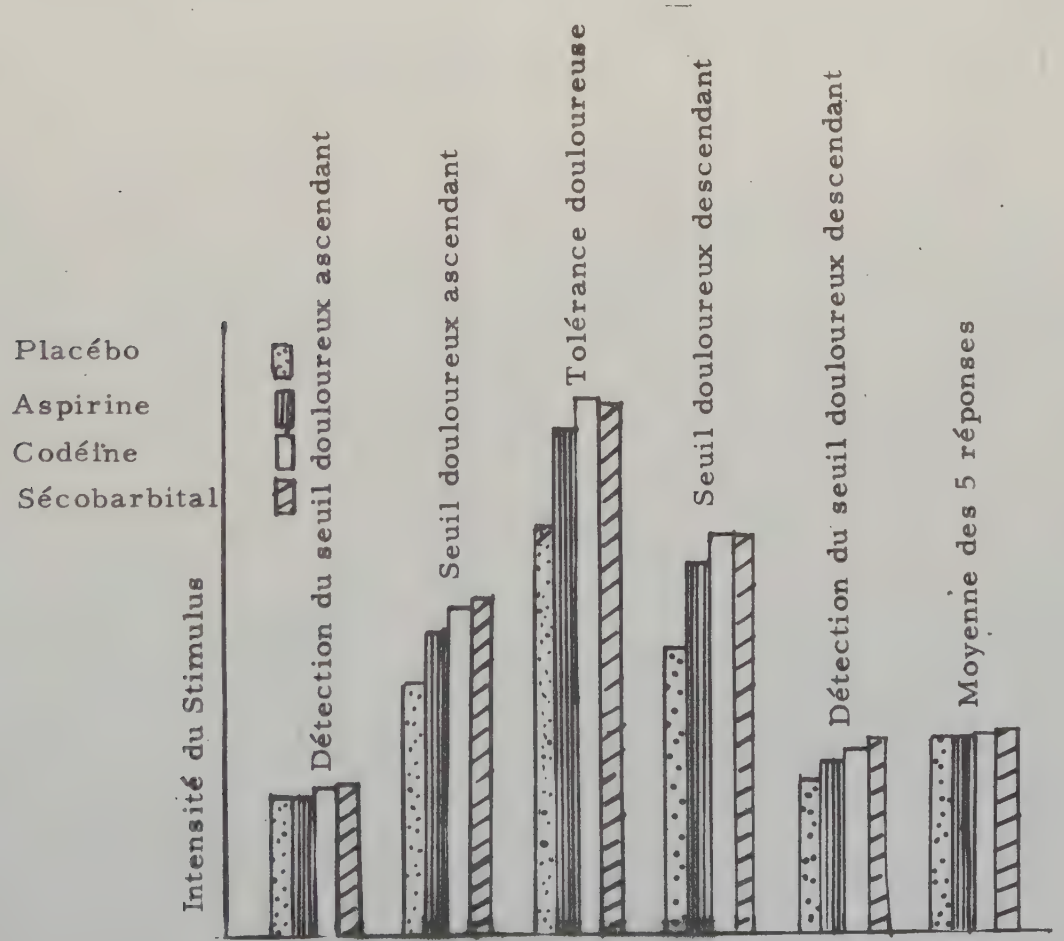
En augmentant peu à peu le voltage du courant on apprécie la douleur maximale tolérable ainsi que le seuil de la non perception douloureuse lors de la diminution progressive du voltage du courant.

Il est nécessaire de changer souvent les volontaires qui participent au test car une drogue active semble meilleure lors de sa première administration qu'après des essais successifs à cause de l'épuisement de l'effet.

Il est aussi préférable, comme avec les techniques qui font appel au froid, de faire des études croisées avec des lots de sujets différents auxquels sont donnés deux antalgiques et un placébo dans un ordre inverse.

La tolérance maximale à la douleur est un index plus sensible pour démontrer l'efficacité d'un antalgique que le seuil douloureux à un courant d'intensité de plus en plus forte. Par contre le seuil de la non perception douloureuse est aussi démonstratif que la tolérance maximale douloureuse (Wolff)[32].

Un graphique extrait d'un article de Wolff [35] montre, que pour cet auteur, seuls la tolérance maximale à la douleur et le seuil douloureux mesuré en diminuant peu à peu le voltage électrique, permettent de distinguer un placébo d'antalgiques ou de barbituriques.



Mais on remarque aussi que l'efficacité d'un barbiturique ne peut être distinguée de celle d'un antalgique par une méthode électrique. Ceci s'explique peut-être par le fait que ce type de test s'adresse essentiellement aux substances agissant au niveau du système nerveux central. Certes l'Aspirine agit au niveau central et à la périphérie, mais son efficacité centrale est faible.

Par contre, les barbituriques, en déprimant le système réticulé activateur, touchent peut-être quelques-unes des nombreuses fibres qui sont excitées lors d'une stimulation électrique, ce qui expliquerait leur efficacité.

. STIMULI CHIMIQUES

Des douleurs somatiques profondes peuvent être simulées chez l'homme par des injections intra-musculaires profondes de solutions hypotoniques ou hypertoniques, acides ou alcalines. Lewis et Kellgren en 1939 utilisaient déjà des solutions hypertoniques de chlorure de Na injectées dans le muscle gastrocnémien pour obtenir une douleur sourde.

Wolff et Jarvik[34] en reprenant cette méthode l'ont codifiée. Ils anesthésient la peau d'un sujet par une injection intradermique de procaïne et enfoncent des aiguilles intra-musculaires dans le muscle gluteus médius. Ils déterminent ensuite quelle est la concentration saline qui déclenche une douleur sachant que, le volume injecté qui est faible, n'est pas douloureux par lui-même.

Le seuil douloureux est d'intensité progressive puis dégressive ; cette douleur est comparée par les auteurs à celle obtenue par une stimulation au froid.
Mais d'autres substances chimiques peuvent déclencher une douleur.

Tout d'abord, l'agent vésicant utilisé, a été la Cantharidine ; on pratiquait une scarification sur l'avant bras à travers une goutte de Cantharidine et le patient enregistrait la sensation éprouvée à l'aide d'un kymographe.

Par la suite, Keele a démontré que cette douleur cutanée pouvait être réactivée par diverses substances déposées au niveau de la scarification : ions K^+, Choline, histamine, A.T.P., bradykinine, 5 hydroxytryptamine, Polymyxine.

Pour Keele la douleur induite par une substance chimique est liée à celle produite par pression mécanique. Ainsi, moins un sujet est sensible à une pression mécanique moins il réagit à une substance chimique. Cependant, des stimulations répétées avec la même substance, finissent par rendre la scarification réfractaire. La plaie redevient douloureuse si l'on y appose un autre agent chimique.

Par exemple, une scarification insensible aux ions potassium, se résensibilise à la Bradykinine. On admet que toutes les substances chimiques, capables de provoquer une douleur au niveau d'un exsudat inflammatoire ou au niveau circulatoire, sont bradykinine-like. Il est possible que ces agents bradykinine like, par leur seule présence, feraient secréter de la bradykinine, qui serait l'agent algogène.

A partir de cette expérience la bradykinine a servi d'agent nociceptif pour évoquer des douleurs viscérales à type de brûlures par injection intra-artérielle, (Burch et de Pasquale[6] - 1962) ou par injection musculaire (Ehringer - 1961) ou par injection sous cutanée, ou en intra-péritonéale (Lim)[24].

La Bradykinine peut donc stimuler aussi bien des récepteurs cutanés que des récepteurs viscéraux situés le long du système nerveux artériel. Lim[25] en a déduit que les terminaisons non myéliniques de ces récepteurs étaient les mêmes et qu'elles étaient excitables par certains médiateurs chimiques parmi lesquels on trouvait la Bradykinine.

ESSAIS DES ANTALGIQUES SUR DES DOULEURS PATHOLOGIQUES

-:-

Les deux châpitres précédents ont montré à quel point les douleurs induites expérimentalement tant chez l'animal que chez l'homme, ne permettaient qu'une étude imparfaite des antalgiques. Lorsqu'on utilise des douleurs pathologiques pour distinguer les propriétés d'un antalgique par rapport à un autre, on obtient des résultats plus proches de la réalité bien que la douleur soit difficilement chiffrable dans son intensité, et que des facteurs subjectifs entrent en jeu.

La douleur pathologique est la seule qui s'accompagne de l'anxiété qui la majore car la douleur expérimentale aussi violente soit-elle, diffère de la douleur pathologique en ce qu'elle peut être stoppée quand le patient le désire (Parkhouse)[43].

Chez l'homme qui souffre, de nombreux facteurs ont une incidence sur la douleur qu'il exprime, et sur la façon dont cette douleur sera analysée par un observateur.

Nous allons passer en revue brièvement, tous les paramètres qui transforment la douleur initiale en une réponse subjective donnée par le patient. L'ignorance de ces facteurs amènent de telles variations dans l'appréciation d'un antalgique, que son étude en devient illusoire.

Il est donc nécessaire de bien connaître ces paramètres, même s'ils ne peuvent être supprimés, afin de les faire varier, pour une population donnée, dans le même sens et selon des proportions identiques.

Nous proposons en deuxième lieu d'évoquer les principales méthodes utilisées pour rechercher l'efficacité d'un antalgique.

Nous conclurons en citant toutes les distorsions possibles dans une étude basée sur les algies rencontrées en pathologie humaine, et en donnant les règles indispensables à respecter dans ces essais.

I - FACTEURS INTERFERANTS DANS UN ESSAI ANTALGIQUE CHEZ L'HOMME.

CHOIX D'UNE POPULATION

La douleur pathologique, comme la douleur suscitée expérimentalement est ressentie d'une façon très variable dans l'espèce humaine.

Les douleurs sont exprimées plus vivement par la femme, le sujet jeune, certaines races, comme la race noire, bien que ces distinctions ne soient pas admises par tous les expérimentateurs qui ont étudié ce problème.

La personnalité de l'individu interfère beaucoup dans l'expression de la douleur et l'expérience de souffrances passées apporte une modulation dans la souffrance intrinsèque de l'instant présent. (Egbert)[20].
Devant ce manque d'homogénéité de la population, il semble tentant d'essayer 2 antalgiques dont un servirait de produit de référence à l'autre, en donnant successivement les deux drogues au même sujet ; Mais des comparaisons de ce type sont souvent inutilisables car la douleur évolue dans le temps et le deuxième essai calme des algies dont l'intensité a diminué (Parkhouse)[44].
Ce n'est que dans quelques traitements de douleurs chroniques rhumatismales stables que le sujet peut servir de propre témoin à condition de laisser un intervalle de temps suffisant entre les 2 essais.
Dans tous les autres cas où la douleur ne revient pas à son point de départ l'expérimentation doit se faire sur un grand nombre de sujets, chaque antalgique étant donné à un lot différent de malades et avec dans chaque lot les mêmes critères d'âge, de sexe, de race, réunis.

ENVIRONNEMENT

Selon la situation dans laquelle se trouve le sujet, la douleur est ressentie d'une manière particulière.

Beecher[10] relate les cas de soldats qui dans le feu de l'action continuent à se battre alors qu'ils viennent d'être gravement blessés.

Lors d'un stress, d'un choc, il n'y a pas perception douloureuse. Ansi si la douleur est très forte après une opération avec choc, 40% des malades sont soulagés par un placébo, puis lorsque la douleur diminue l'effet placébo n'est retrouvé que chez 19% des gens (Beecher)[7].

Dans d'autres circonstances, une distraction, une grande joie peuvent supprimer une perception douloureuse pendant un certain temps ; la distraction peut élever un seuil douloureux de 45% (Wolff-Goodell)[55].
Par contre, la douleur est majorée lorsqu'elle fait l'objet de commentaires détaillés entre plusieurs personnes et lorsqu'elle est vécue avec anxiété.

Beecher[8] relate le cas de malades opérés pour les mêmes indications, qui demandaient plus ou moins de Morphine selon leur milieu social et leur installation en salle commune ou en chambre privée.

Pour ces raisons, certains expérimentateurs estiment que des essais sur des antalgiques ne devraient se faire que chez des malades en chambre seule pour éviter la suggestion des uns par les autres. Il paraît au moins plus prudent de conduire une expérimentation uniquement à l'hôpital, lieu où le malade se retrouve dans des conditions plus stables et dans une stiuation matérielle comparable.

L'EXPERIMENTATEUR

La façon de présenter l'antalgique au patient, a une très grande importance.
Batterman et Grossman[4] ont montré en effet que dans certaines conditions, le malade ne distinguait l'aspirine d'un placébo, que si le clinicien connaissait la nature du médicament donné. Egbert[20] et coll. ont évalué la quantité de Morphine nécessaire pour calmer des malades sortant d'une opération selon leur connaissance ou leur ignorance des suites opératoires normales ; les malades avertis,à l'inverse des autres, prenaient leur mal en patience et ne réclamaient pas de calmants pour leur douleur.

Il est préférable, aussi que l'observateur étudie l'efficacité du produit à tester toujours à la même heure. Car suivant l'heure, l'intensité douloureuse évolue dans une même journée et l'expérimentateur a son attention qui varie parallèlement à sa fatigue.

D'ailleurs, le même observateur à la même heure quotidienne, évolue dans ses appréciations lors de travaux de longue durée. Swerdlow[52] dans une étude sur un an a trouvé que quatre essais de trois mois chacun jugés par la même personne, donnaient des résultats différents. Pour expliquer ce phénomène, on admet que l'examinateur acquiert une plus grande expérience. Devant une telle variation des estimations selon le clinicien, il semblait improbable de pouvoir comparer des travaux conduits dans des hôpitaux différents par plusieurs médecins.

En réalité, une expérimentation faite en commun dans des conditions d'examens bien définis au départ avec des points d'estimation basés sur certains critères objectifs et selon un protocole commun, a montré qu'il est possible d'avoir des résultats comparables d'un observateur à l'autre.

NATURE DE LA DOULEUR ETUDIEE

Il est admis généralement que des doses bien équilibrées et suffisantes d'antalgique peuvent être comparées pour des douleurs de toutes origines (Keats - Beacher - Mosteller)[27]. Cependant, il existe de nombreuses exceptions et certains produits sont plus efficaces que d'autres contre les céphalées ou les douleurs coronariennes ou les algies post opératoires.

Même si l'évaluation d'un antalgique se base sur la sédation obtenue par rapport à l'état antérieur, il est nécessaire de comparer des algies d'intensité proche. En effet, l'action calmante d'un antalgique ne s'exerce pas de la même façon sur des douleurs fortes ou faibles. L'Aspirine est préférée à la Morphine lorsque les douleurs sont d'intensité moyenne alors qu'inversement la Morphine est choisie au moment où les douleurs sont les plus fortes (Loan - Morrisson - Dundee)[32].

Hill et Turner[23] trouvent aussi, qu'en fonction de la douleur initiale, les douleurs post-opératoires sont plus ou moins calmées par l'Aspirine ou un placébo. En cas de douleurs initiales faibles ou fortes, l'Aspirine n'est pas comparable à un placébo. Ce n'est qu'en cas de douleurs d'intensité moyenne, que l'efficacité de l'Aspirine peut être prouvée.

Et quels que soient le type et la force de l'antalgique administré, l'impression du malade sera fonction de l'intensité de sa douleur initiale. Le patient sera plus enclin à admettre une récupération de 50% pour une douleur d'intensité moyenne que pour une douleur sévère à l'origine. Il lui est plus facile de dire que sa souffrance, de sévère est devenue modérée, que d'admettre un soulagement de 50%, alors que le concept est le même (Masson)[36].

En fait l'opinion du malade, est plus l'indication de son confort que l'efficacité réelle de la drogue ; elle résume surtout les effets secondaires de celle-ci (Dundee)[19].

Les résultats disparates obtenus selon le type et l'intensité des algies traitées, n'ont pas empêché les essais des antalgiques sur des douleurs très diverses aiguës ou chroniques.

Parmi les douleurs aiguës les essais cliniques les plus courants ont permis de traiter des algies rencontrées en stomatologie, en ORL.
Les algies post-opératoires dans les premiers jours qui suivent l'intervention sont elles aussi, très souvent mentionnées dans les essais. Elles ont l'inconvénient de diminuer dans le temps et de ne permettre l'étude que d'une seule dose d'antalgique. Elles varient, en plus, très fortement selon le type d'opération qui les a induites. Les interventions thoraciques sont plus douloureuses que les opérations abdominales hautes, elles mêmes sont plus éprouvantes que les opérations de la sphère gynécologique (Parkhouse)[41]. Il ne faut pas perdre de vue, non plus que 30% des actes opératoires ne sont que peu douloureux et ne nécessitent pas

d'antalgique. Ce sont pourtant ces algies qui servent le plus souvent à comparer deux antalgiques.

Parmi, les douleurs chroniques de nombreux cliniciens répugnent à donner des thérapeutiques nouvelles à des cancéreux avancés. Dans ces cas, l'étude croisée avec un placébo n'a pas cours et ce sont les essais en double inconnue traitant des algies rhumathismales chroniques qui sont le plus souvent cités dans la littérature.

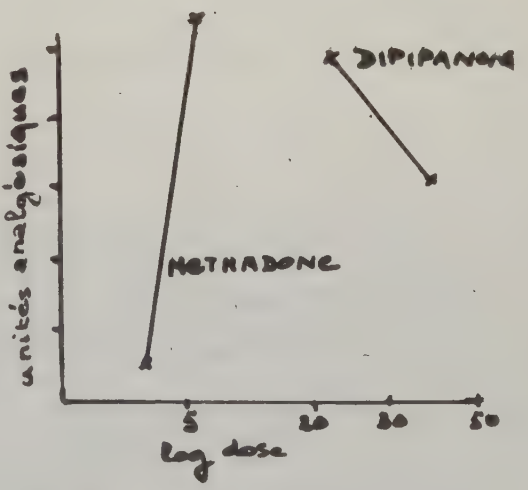
CHOIX DE LA DOSE

Il est indispensable de savoir quelle est la dose qui procure les effets maximum pour les incidents secondaires les plus minimes.
Pour cela, avant l'essai thérapeutique proprement dit, il faut dans la mesure du possible établir des courbes-doses réponses.
Les doses humaines peuvent être difficiles à apprécier quand on ne connait que les doses efficaces chez l'animal ; Par exemple, la Morphine n'est antalgique qu'à partir de 4 mg/kg chez l'animal d'expérience, ce qui correspondrait à une dose de 240 mg pour un homme de 60 kg soit 24 fois la posologie habituelle. Il est probable qu'à cette dose, les effets secondaires seraient tels qu'ils masqueraient l'activité antalgique.

Particulièrement dans le cas de comparaison avec d'autres antalgiques standards, la validité des résultats n'existe que si les quantités prescrites pour chaque traitement, sont dans la limite des doses utiles. Ainsi Chhal[14] cite le cas d'une expérience où deux antalgiques étaient comparés, avec

des résultats incompréhensibles à prime abord ; puisque pour l'une des deux thérapeutiques l'effet antalgique diminuait lorsque les doses prescrites augmentaient. En réalité Cahal, explique ce phénomène en démontrant que l'effet antalgique n'est pas statistiquement significatif aux erreurs d'expérimentation près, et que la courbe descendante obtenue doit être considérée comme une droite parallèle à l'axe des abcisses. La non réponse à l'augmentation légère de la dose d'antalgique s'explique par la mauvaise adaptation des doses données qui ne sont pas dans les bonnes portions de la courbe dose-réponse.

Cette expérience un peu particulière montre bien la nécessité de déterminer avec rigueur la dose minima efficace d'une drogue, et de ne comparer deux thérapeutiques qu'à l'aide de leur dose minima respective.



II - PRINCIPALES METHODES

1 - Cotation de la douleur et analyse des phénomènes douloureux.

La douleur et l'analgésie douloureuse peuvent être abordées selon deux démarches différentes, la méthode introspective et l'abord objectif.
Dans les méthodes introspectives, le clinicien côte le phénomène douloureux soit directement par l'intermédiaire du malade, soit d'après ses observations propres et les dires du patient, il y a alors l'étape de la communication qui est source d'erreurs.
L'appréciation d'une thérapeutique antalgique peut se faire de trois façons :

A - On peut mesurer la douleur à l'aide d'échelles graduées et déduire par une simple soustraction le soulagement obtenu entre la période sans traitement et la période après traitement bien que cette soustraction n'évalue pas exactement un effet antalgique.
Cette méthode est utilisée par Hewer[21] (1948) (Parkhouse-Holmes)[42]. Les échelles graduées sont côtées de 0 à 3 : douleurs légères, moyennes, fortes ; ou de 0 à 4 : douleurs légères, modérées, fortes, intenses. Lorsque le patient juge lui-même l'algie ressentie, il lui est parfois fournie une réglette munie d'un curseur coulissant qui peut se mobiliser jusqu'à la graduation matérialisant la douleur vécue par le malade.

B - Dans d'autres méthodes ont apprécie le soulagement apporté par la thérapeutique essayée ; il faut alors qu'il y ait mémorisation par le malade de l'état antérieur. Le patient peut s'en référer à la douleur avant traitement, ou avec plus d'exactitude à la sensation de la veille. Souvent de petites fiches lui sont remises afin qu'il puisse chaque jour côter le soulagement ressenti.

Dans l'échelle de Cas[16], la graduation s'échelonne de 0 à 4 : soulagement léger, moyen, presque complet, total.

Dans l'échelle de Murphree[39] :

- 1 correspondant à un soulagement inférieur à 50%
- 2 à un résultat de 50%
- 3 à une amélioration supérieure à 50%
- 4 plus de douleur.

Dans la cotation d'Attali[1] le soulagement est apprécié de 0 à 6 avec une amélioration légère 1,
amélioration moyenne plutôt faible : 2,
amélioration moyenne : 3
résultat moyen plutôt fort : 4
résultat presque complet : 5
enfin la guérison : 6

C - Dans un troisième groupe de méthodes on estime l'efficacité d'un antalgique par le nombre de patients qui obtiennent un soulagement prédéterminé. Pour Beecher[9] ou pour Meier[37] il s'agit d'une rémission des douleurs à 50%;pour Telford[53] d'un soulagement presque total.
Dans ces mesures l'évaluation porte sur des observations faites à intervalles fixes (par exemple 45 et 90 mn après l'ingestion de la drogue ou au moment de son action maximum, ou jour après jour par rapport à la douleur de la veille. On estime la durée totale de l'effet antalgique et le pic maximum atteint par le produit.

2 - Analyse objective du comportement douloureux

Les méthodes objectives remplacent l'analyse du phénomène subjectif exprimé par le malade. On recherche les manifestations physiques et biologiques qui découlent de la douleur, et on en déduit le soulagement apporté par la thérapeutique.

Bromage[13] mesure ainsi la capacité vitale avant et après opération abdominale. Cette méthode semble assez critiquable car l'intervention diminue par elle-même la capacité vitale et bien que la douleur diminue celle-ci, on ne peut affirmer que la mesure de C.V. seule quantifie une douleur. Dans ces études d'autres notions interfèrent, et l'état respiratoire peut varier selon la bonne volonté du sujet et l'altération de ses fonctions pulmonaires. Il faut cependant mentionner une étude faite par Steinhaus[50] et Coll. qui permettrait de penser que l'exploitation d'investigations expérimentales est possible.

Cet auteur a essayé d'évaluer un antalgique, selon deux approches différentes. D'un côté l'évaluation de la douleur s'est faite par une méthode introspective et de l'autre, la cotation s'est basée sur l'observation de comportements physiques en rapport avec la sensation éprouvée. Steinhaus a retenu, comme manifestations en rapport avec la douleur : la régularité de la respiration, la présence ou l'absence de mouvements corporels, les expressions faciales. Les deux travaux conduits parallèlement ont permis d'obtenir les mêmes conclusions quant à l'efficacité d'un antalgique.
Le profil général des courbes est le même si on s'adresse à une estimation faite par le clinicien, à partir d'une réponse donnée par le malade, que si on apprécie un comportement observable. Dans tous les cas, ces auteurs ont établi que la Mépéridine est toujours l'antalgique le plus efficace puis l'Aspirine associée à l'Acétophénétidine, ensuite l'Aspirine seule et enfin le placébo.

Dans la méthode de Kast[26] on transforme la sensation subjective du malade vis-à-vis de sa douleur en stimulus nociceptif objectif. Le malade exposé à un stimulus nociceptif, détermine verbalement l'intensité du stimulus qui déclenche une douleur expérimentale équivalente à l'algie pathologique. Avec cette technique les douleurs de la tête et de la face ne peuvent être mesurées dans leur intensité, probablement parce qu'elles sont très différentes des sensations nociceptives déclenchées. Avec cette méthode on peut seulement rendre compte du changement advenu dans la perception douloureuse finale pour un ou plusieurs malades.

QUELQUES METHODES UTILISEES

A/ METHODES SUBJECTIVES

I - Quantification de la douleur

Auteurs	Cotation	Méthodologie	Expression du soulagement
Hewer[22] 1949	1 à 4	Interrogatoires à intervalles fixes - Recherche de l'effet maximum.	Les cotations douloureuses sont comparées entre les différentes phases du traitement
Houde[24] 1960	1 à 3	Interrogatoires toutes les heures.	Nombre d'heures de soulagement total recherché sur 6 heures
Sadove[47] 1960	1 à 3	Interrogatoires toutes les deux heures.	Différence entre la période avant traitement et la période après traitement.
Lasagna[31] 1962	1 à 4	Interrogatoires à intervalles fixes et recherche de l'effet maximum.	Différence entre les cotations douloureuses avant et après traitement.
Masson[34] 1962	1 à 3	Toute la durée de l'action estimée en 3 points.	Pourcentage de sujets dans les 3 scores qui éprouvent un soulagement.

II - Soulagement de la douleur

Beecher[6] 1949	Recherche de la dose qui soulage 90% des individus : de la dose immédiatement supérieure et celle immédiatement inférieure.	Expression de la DE 90 par rapport à la DE de la Morphine.
Hunt[25] 1953	Soulagement estimé en cotation et en durée.	Pourcentage de patients ayant un soulagement complet ou modéré.
Beecher[9] 1959	Soulagement à 50% ou modéré ou complet - Estimation de l'effet à 45' - 90' et au maximum de l'action.	Pourcentage de soulagement.
Meier[37] 1958	50% de soulagement	Comparaison du nombre d'heures de soulagement par rapport à un antalgique de référence.
Bauer[5] 1961	Soulagement de 50% ; - de 50% ; plus de 50% ; 100 %.	Proportions de patients atteignant chaque score.
Telford[53] 1961	Soulagement quasi total Interrogatoire au bout de 45' et 90'.	Analgésie entre 2 interrogatoires
Swerdlow[52] 1963	Pas de soulagement - de 50% + de 50% 100% Interrogatoires à intervalles fixes.	Pourcentage de soulagements obtenus.
Stoelting[51] 1965	Estimation du soulagement en bon-moyen - médiocre	Pourcentage de soulagement selon 3 ou 4 doses.
Belleville[11] 1968	Cotation par le malade de sa douleur de 1 à 3 - et quantification par malade de la douleur restante.	Différence entre l'intensité douloureuse de départ et de la douleur le jour de l'interrogatoire.

B/ METHODES OBJECTIVES

Bromage[13] 1955	Mesure de la capacité vitale V.C.	Résultats exprimés en restauration des fonctions respiratoires.
Masson[35] 1962	Mesure du volume expiratoire moyen par seconde. V.E.M.S.	id.
Brandman[12] 1961	Produit donné à la demande Douleurs évaluées par rapport à la douleur de départ Côtée de 1 à 4	Temps pendant lequel le malade reste sans produit.
Steinhaus[50] 1964	Etude des mouvements corporels et des expressions corporelles.	Expression de la douleur selon une cotation de 1 à 6.
Kast[26] 1968	Douleur expérimentale provoquée par une pression comparée à une douleur pathologique existante.	La pression exercée en cm traduit la douleur pathologique ressentie.

TYPE DE FICHES - REMPLIES PAR LE MEDECIN

PAR UNE APPROCHE SUBJECTIVE

000

QUESTIONNAIRE SUR LA DOULEUR

POST-OPERATOIRE ET PERIDENTAIRE

Nom _____ Age _____ Sexe: ____

DIAGNOSTIC _____ Date _____

Site de la douleur _____ Heure _____

Medicament _____

QUESTIONS: (à poser à chaque entrevue de 1 à 6)

1. Avez-vous de la douleur Combien (seule question à poser à l'entrevue pré-méd)
2. Est-ce que votre douleur est diminuée de plus de 50%
3. Avez-vous aucun autre effet dû au medicament
   Si oui, lesquels? (voir effets secondaires)

	Réponses									Effets secondaires							(observations objectives)
	1					2		3		E	S	M	F	N	C	Autres	
Pré-médication	0	1	2	3	4	oui	non	oui	non								
Post-médication 1/2 h	0	1	2	3	4												
1 hre	0	1	2	3	4												
2 hres	0	.	.	.	.												
3 h	0	.	.	.	.												
4 h	0	.	.	.	.												
5 h	0	.	.	.	.												
6 h	0	.	.	.	.												
Total																	

INTENSITE DOULOUREUSE

0 - nulle
1 - faible (peu)
2 - modérée (moyenne)
3 - forte
4 - atroce

EFFETS SECONDAIRES:

E - étourdissement
S - somnolence
M - mal de tête
F - fatigue
N - nausée
C - constipation

III - TECHNIQUES POUR DIMINUER LES CAUSES D'ERREURS

Effet placebo et le double blind

En fonction des personnalités du malade et du clinicien, l'expectance du patient face à son médicament, est différente.
Lorsque l'attente de l'effet curatif est positive, on l'appelle: effet placébo.

"L'effet placébo désigne lors de l'administration d'une drogue active, la différence entre la modification constatée et celle imputable à l'action pharmacodynamique de la drogue" Pichot[45].
Cette définition ne spécifie pas dans quel sens le sujet réagit à la drogue. En fait, il existe des effets positifs et des effets négatifs : l'effet nocebo est une résistance à la drogue.

Le placebo-sensibilité à des antalgiques est toujours possible. Les statistiques de cet effet placebo varient dans des proportions de 30 à 60% que ce soient pour des douleurs intenses de malades chroniques (Hewer[22]) des douleurs post opératoires (Beecher[7]), (Papper[40]) ou des algies d'os teite dentaire (Keesling[28]). Cet effet peut durer un mois (Beecher)[7].

Aussi ne peut-on le négliger, lors de l'étude d'un antalgique. Nous verrons, ses effets négatifs, ses facteurs qui l'influencent, ses mécanismes d'action, et enfin la façon de l'évaluer pour estimer à sa juste proportion l'activité d'un antalgique.

1/ L'effet nocebo

Il se traduit généralement par des incidents mineurs et les cas graves sont rares.
Les troubles neurologiques et neuropsychiatriques sont les plus nombreux : somnolence, cauchemars, insomnie, céphalées, fatigue, difficulté de concentration, agitation, anxiété, irritabilité, dépression, anorexie, tremblements. Viennent ensuite des troubles imputables au dérèglement du système nerveux neruo-végétatifs : sécheresse de la bouche, bouffées de chaleur, palpitations, hypotension, congestion des muqueuses nasales, sueurs. Les troubles digestifs sont moins variés : troubles gastro-intestinaux, diarrhées, constipation. Plus rarement, on peut voir apparaître des éruptions cutanées, du prurit, une photosensibilité, un oedème.

Si les troubles évoqués sont classés par ordre de fréquence, ce sont encore les incidents imputables au dérèglement du SNC, qui sont en tête avec somnolence 24,7% , fatigue 17% puis viennent les désordres gastro-intestinaux 16% ; les céphalées arrivent en troisième position avec 11,6% suivies de peu par les troubles du système nerveux neurovégétatif ; bouffées de chaleur 11,4%, congestion des muqueuses nasales 10,4%. Les autres incidents sont plus rares (Herzhaft).

Cette action nocebo interfère évidemment avec l'action propre de la thérapeutique antalgique. Cet effet peut être estimé de la même façon que l'effet placébo car ses causes en sont similaires.

2/ Facteurs influençant l'effet placébo

a/ L'intensité douloureuse de départ. Elle influence le choix du malade vers une thérapeutique antalgique ou vers un placébo. Ainsi, l'Aspirine ne peut plus être distinguée d'un placébo chez des opérées en gynécologie traitées au deuxième jour de l'opération. Ce n'est que par classement des opérées en fonction de leur intensité douloureuse initiale que la distinction au profit de l'Aspirine peut se faire (Hill-Turner)(23).

b/ Le champ d'attention du sujet, variable lui-même en fonction de son environnement.

On entend par attention, la réaction sélective consciente, par laquelle l'organisme analyse les phénomènes extérieurs. Si l'attention est dirigée vers des stimuli différents de la douleur, les potentiels qui induisent la sensation algique devront être plus élevés pour que l'influence corticale soit réduite et que la sensation douloureuse soit perçue. Dans certaines affections cérébrales organiques, chez les schizophrènes, la réduction de l'activité mentale diminue l'attention et par suite la sensation douloureuse (Steinbach)(49). Il existe aussi des drogues qui localisent l'attention. Ainsi, la Méthamphétamine agit sur l'attention et amplifie ou inhibe l'effet placébo selon que la douleur est faible ou forte (Callaway)(15).

c/ L'optique du thérapeute devant la douleur. Celle-ci conditionne en partie les sensations éprouvées par son patient. le son de la voix, les expressions sont autant de communications instinctives de praticien à malade, qui font partie de l'effet placebo. Le médecin effrayé devant la souffrance de son client, lui insuffle sa propre peur. Il peut lui prescrire une drogue trop puissante, inadaptée mais qui par sa force

même, le rassure ; le patient est alors lui aussi indirectement soulagé quand l'anxiété de son thérapeute diminue. (Dinnerstein)[18].

d/ La connaissance ou l'ignorance du médecin de la thérapeutique prescrite.
Dans certaines conditions opératoires l'Aspirine n'est pas distinguée d'un placébo tant que le prescripteur ignore l'identité du produit donné. Dès qu'il y a notion de la qualité de l'antalgique prescrit, l'effet bénéfique est ressenti par le patient (Batterman - Grossman)[4].

e/ De l'entité nosologique traitée. Les migraines y répondent moins bien que les céphalées persistantes (Barolin)[3].

3/ Les mécanismes d'action du placébo

Il apparaît que la réponse au placébo dépend souvent des réponses préalables à d'autres thérapeutiques. Cet apprentissage à un stimulus conditionnel (le placébo) créerait un réflexe conditionné : la réponse positive de l'organisme ou effet placébo. Dans ce réflexe conditionné on retrouve les facteurs qui influençaient l'effet placébo ; la personnalité du sujet, la qualité et l'intensité de l'excitant (intensité douloureuse de départ), le nombre des excitants inconditionnels (thérapeutiques antérieures) et l'excitant conditionnel (le placébo).

Cependant, le conditionnement n'explique pas tout ; en particulier les différences de résultats obtenus selon l'âge et le groupe social auquel appartient un individu. Aussi est-il nécessaire de faire intervenir à côté de ce premier mécanisme, une dimension psychologique qui tient compte de l'affectivité du sujet. L'effet placébo est la somme des courants psychologiques qui vont influencer la dynamique de toute thérapeutique (Barbizet-Lameignère)(2). Les forces symboliques qui se dégagent de la thérapeutique et du médecin, se matérialisent dans l'effet placébo qui permet, dans une certaine mesure, de distinguer l'acte de donner une drogue de l'action pharmacologique de cette drogue.

Si on considère la psychologie du malade, on admet que les sujets placébos sensibles sont le plus souvent passifs. Interfèrent aussi à ce niveau, la relation médecin-malade et les facteurs de groupe.
En fait, à partir du moment où le traitement se poursuit au sein d'un groupe, c'est l'ensemble des patients qui juge la thérapeutique et celle-ci/ne sera reconnue comme satisfaisante que si elle est admise par tout le groupe.

Il faut aussi considérer que la suggestibilité entre pour une grande part dans la placébothérapie. "Le placébo rompt le cercle vicieux de la souffrance s'il arrive à dériver par suggestion durant un certain temps l'attention du sujet. C'est pourquoi, il donne des résultats nettement meilleurs dans des douleurs pathologiques que dans des douleurs expérimentales où l'attention et l'intérêt du sujet sont généralement beaucoup moins intenses, la situation étant moins significative (Kissel-Barrucand)(29).

La suggestibilité est d'autant plus grande que l'émotion qui l'accompagne est plus intense. Les phénomènes d'hypnose sont à rapprocher de la suggestibilité.

Pour résumer les mécanismes qui entrent en jeu lors d'effet placébo nous utiliserons la citation de Kissel et Barrucand[30] "L'effet placébo se comprend mieux si l'on admet simplement la coexistence de faits psychiques dans le réflexe conditionné et de faits de conditionnement dans la suggestion."

4/ Evaluation de l'effet placébo.

Le double blind

Tous les parammètres qui interviennent dans l'effet placébo doivent être connus et si possible neutralisés par des essais à double insu afin d'analyser une action se rapportant le plus étroitement possible à l'action seule de l'antalgique essayé. L'ignorance de la qualité de la thérapeutique prescrite, aussi bien de la part du malade que de celle du médecin, empêche l'exceptance du patient d'être troublée par celle du praticien. Il ne s'agit pas de supprimer tous les facteurs extérieurs inhérants aux essais pharmacologiques mais de les comptabiliser dans le lot de malades recevant le placébo afin d'estimer les résultats cliniques avec le même poids d'erreurs variant dans le même sens pour les deux essais. La double pesée procède des mêmes principes (Wang)[54].

Lyerly[33] conseille même d'utiliser une méthode plus anonyme encore dans laquelle le patient ignore même quand il est traité. Il recommande de diviser les malades en plusieurs lots. Un groupe sans médication et plusieurs groupes recevant un placébo avec des suggestions différentes, soit l'effet pharmacologique escompté, soit l'action inversée supposée, soit des effets secondaires, afin de déterminer la partie fixe de la médication, indépendante de l'effet placébo.

Lyerly estime que toute évaluation devrait au minimum se faire selon une méthode en "double aveugle" et pour laquelle les suggestions qui sont données avec la thérapeutique, seraient bien codifiées.
Comme l'a souligné Modell[38], il ne faut pas cependant penser que les résultats sont analysables si les conditions extérieures à l'essai ne sont pas diminuées à l'extrême.

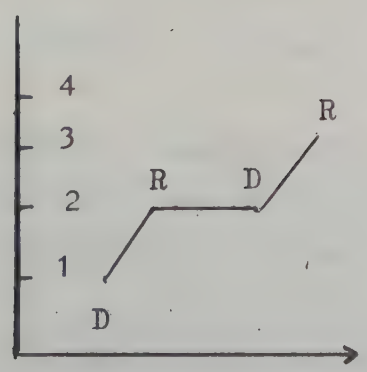
Plus les propriétés pharmacologiques d'une drogue seront fortes, plus leur mise en évidence sera facile. Par contre, lors de propriétés pharmacologiques modestes, la sensibilité de la méthode étant mauvaise, il sera difficile de les prouver. La plupart du temps, l'étude statistique se révèlera incapable de distinguer l'effet placébo de l'effet antalgique. C'est dans ces cas, où, le double aveugle, ne peut montrer quelle est la drogue supérieure à l'autre, qu'il est abusif de conclure que les deux thérapeutiques ont le même effet. On peut seulement en déduire que la méthode d'évaluation n'est pas assez sensible ou que la dose thérapeutique essayée n'est pas adaptée.

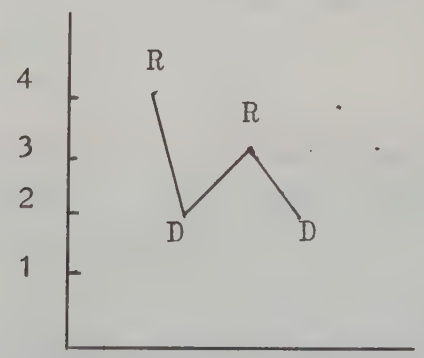
Ce n'est que lorsqu'un des antalgiques étudiés, se montre statistiquement supérieur à l'autre que l'on peut admettre la plus grande efficacité de l'un par rapport à l'autre en spécifiant bien la probabilité d'erreur choisie.

Effet d'entraînement (Wolff)[56]

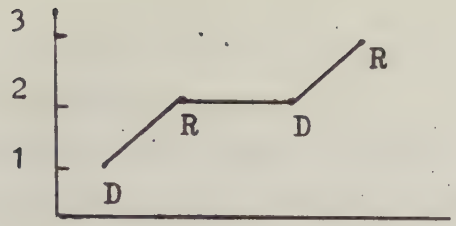
Si on compare 2 produitsdonnés en 4 traitements succesifs, les résultats obtenus lorsque les séquences thérapeutiques reviennent, devraient être similaires, or il n'en est rien. Le traitement est minorisé si la thérapeutique précédente était médiocre et le traitement est majoré si la thérapeutique précédente était efficace.
L'ordre dans lequel les traitementsdébutent, a donc une très grande importance et peut fausser l'interprêtation des résultats.

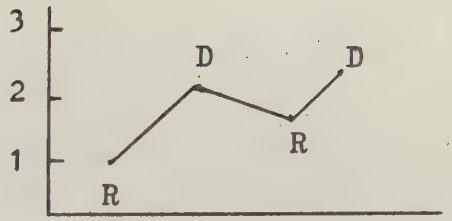
Ainsi, si R est nettement plus actif que D - l'efficacité thérapeutique varie selon que D ou R amorcent les traitements.





Si D et R sont peu différents, les courbes réelles ne correspondent pas aux courbes théoriques établies en considérant que l'un des produits est nettement supérieur à l'autre.





A cause de ce phénomène d'entraînement, la comparaison de 2 produits chez un même malade est moins sensible que si cette comparaison est pratiquée à l'aide de 2 lots de patients.

CONCLUSIONS

Pour essayer de minimiser au maximum les différentes erreurs qui peuvent interférer avec la compréhension des expérimentations entreprises, certaines règles doivent être respectées (Deniker)[17].

1 - Entreprendre l'étude sous forme d'un "double aveugle" .

2 - Rechercher la comparaison de l'antalgique avec un placébo ou un corps de référence. Pour les essais chez des cancéreux, le placébo n'est pas de mise (Parkhouse).

3 - Chaque malade peut servir comme son propre témoin,par des essais sur des douleurs chroniques fixes, ou la comparaison s'effectue sur 2 lots de patients différents.

4 - L'administration des produits se fera selon un choix au hasard.

5 - les périodes de traitement doivent être de durée équivalente.

6 - L'étude des 2 antalgiques se fera en traitant des douleurs relativement constantes, soit des douleurs aiguës : algies odontalgiques, algies post-traumatiques, algies chirurgicales ou algies gravidiques dans les premiers jours après l'intervention, soit des douleurs chroniques : rhumatismales, cancéreuses, névralgiques, d'artérite.

7 - L'évaluation portera sur un seul symptôme de la douleur si on adopte une attitude explicative. Dans une attitude pragmatique on tiendra compte de plusieurs symptômes liés à la douleur ; ces critères seront résumés en une combinaison pondérée, qui sera le résumé exhaustif de la situation douloureuse (Schwartz)[48].

8 - L'activité des antalgiques sera côtée selon une échelle chiffrée.

9 - On pourra comparer les résultats de plusieurs expérimentations conduites par des cliniciens différents, si les critères ci-dessus ont été suivis.

Il ne faut cependant pas se leurrer sur les difficultés rencontrées lors de la comparaison d'antalgiques. Quelles que soient les précautions prises, les résultats finaux peuvent être d'une interprêtation aléatoire, l'expérimentation décrite par Swerdlow[52] en est la preuve.

Il s'agissait de comparer en double blind sur 1 an, de 4 produits donnés 2 par 2 pendant 3 mois dans un ordre indéterminé chez des malades souffrant de douleurs post-chirurgicales, l'estimation des améliorations obtenues se faisait à l'aide d'un interrogatoire sur le soulagement délimité dans le temps, par le même clinicien. Lorsque le malade trouvait que la douleur revenait à son point de départ, il recevait une nouvelle injection d'un autre antalgique.

Pendant l'essai clinique, de nombreux malades n'ont eu besoin que d'une seule injection de produit. En comparant le lot de patients formé par ceux qui ne demandaient qu'un seul antalgique, on trouve que la durée de l'effet antalgique pour une seule injection est plus longue que celle apportée aux malades qui ont besoin de 2 thérapeutiques.

Et chez les patients qui ont demandé 2 produits, le deuxième antalgique a toujours eu un effet plus long que le premier.

Les 4 antalgiques essayés n'ont donc pas pu être comparés, malgré cet essai long et si minutieusement codifié.

MISE AU POINT D'UN ESSAI CLINIQUE POUR L'ETUDE D'UN ANTALGIQUE

ESSAIS D'UN ANTALGIQUE EN DOUBLE AVEUGLE SUR DES ALGIES RHUMATISMALES CHRONIQUES

-:-

Nous avons eu à mettre en place et à exploiter des essais cliniques conduits sous double anonymat, pour deux antalgiques pûrs, et malgré toutes les précautions que nous croyons avoir prises, nous avons dû nous rendre à l'évidence des difficultés d'exploitation de ce travail. Nous avons alors essayé de mettre au point une autre méthode qui nous a paru plus simple et beaucoup plus riche d'enseignements.

Notre propos est de commenter et de critiquer notre premier essai, puis d'exposer les principes de la deuxième méthode utilisée avec ses avantages et ses limites.

1° Essai en double aveugle

Pour avoir des algies comparables traitées par les deux antalgiques, nous avions pensé, qu'il était préférable de soigner le même malade qui recevrait le produit A ou le produit B, puis, qui poursuivrait son traitement avec l'autre antalgique après une période de repos de 4 jours. Il faut rappeler qu'il s'agissait de malades âgés souffrant de douleurs chroniques d'origine rhumatismale, non susceptibles de guérir spontanément.

Pour éviter les effets d'entraînement (Wolff), nous avions tiré les malades au sort pour les partager en deux lots égaux de 15 malades chacun : ceux qui recevaient d'abord le produit A, et ceux qui commençaient par le produit B. (Lors de l'essai, nous avons dû arrêter la thérapeutique chez 2 malades, un dans chaque groupe).
Auparavant nous avions déterminé dans un essai en ouvert, la dose moyenne minima capable d'apporter une amélioration antalgique suffisante, ceci pour les deux thérapeutiques considérées.
Nous avions établi que chaque traitement durerait 15 jours, pour minimiser l'effet placébo et pour nous permettre de voir s'il existait une action antalgique retardée. La dose journalière étant de 4 prises par jour régulièrement réparties. Chaque comprimé dissimulé dans un cachet, rendait toute identification impossible.
Les malades ont cessé toute thérapeutique antalgique 48 heures avant le début de l'essai.
L'appréciation de la douleur a été faite le matin du début de l'essai et chaque jour à peu près à la même heure (en fin de matinée) et par la même personne en utilisant la cotation suivante.

++++ Douleurs permanentes entraînant une insomnie avec irradiations, contracture à la palpation, mobilisation articulaire très réduite et douloureuse ou articulation bloquée.

+++ Douleurs permanentes qui n'entraînent pas l'insomnie, mais qui provoquent une réduction de la mobilité articulaire.

++ Douleurs intermittentes fortes pour lesquelles

le patient réclame des antalgiques.

\+ Douleurs intermittentes d'intensité moyenne.

Notre but était d'observer,à partir d'une intensité douloureuse moyenne de départ, la rémission moyenne obtenue pour les deux antalgiques aussi bien dans le même lot de malades que pour les patients répartis dans l'autre lot. Nous souhaitions ainsi voir, si l'ordre dans lequel les thérapeutiques étaient données, avait une grande importance ou si la répartition des malades en deux groupes était inutile.
Lors du décodage des observations, nous nous sommes aperçus que les patients traités pendant 15 jours, ne retrouvaient pas la même intensité douloureuse qu'ils éprouvaient lors du début du traitement malgré l'intervalle de 4 jours de repos entre les deux essais. La comparaison entre les deux thérapeutiques chez un même malade devenait donc impossible. Cette différence était surtout nette lorsque le premier antalgique donné était le produit A. Nous avions alors 5 cas sur 14 où la douleur ne réapparaissait pas au 19ème jour après le début de l'expérience.

Un tableau récapitulatif montre ce phénomène.

1° lot de malades

Produit A donné en premier lieu pendant 15 jours - Repos de 4 jours puis traitement B pendant 15 jours.

Intensité douloureuse de départ	1°j	2°j	3°j	4°j	5°j	6°j	7°j	8°j	9°j	10°j	11°j	12°j	13°j	14°j	15°j	Arrêt 4 jours
Produit A																
10) 2	1	1	1	1	0	1	1	2	1	1	1	1	1	1	1	Echec
11) 3	3	2	2	2	1	2	2	2	2	1	1	1	1	1	1	
13) 2	2	2	1	1	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5	0	0	0	0	
14) 2	1	1	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5	0	0	
15) 2	2	2	2	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
17) 3	3	2	2	2	1	2	2	1	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5	
20) 1	1	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5	Echec
21) 1	1	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5	0	0	0	1/4	1/4	1/4	1/4	1/4	
23) 4	4	3	3	3	3		3	3	3	3	3	3	3	3	3	
25) 3	3	2	2	2	2	2	1	0,5	0,5	1/4	1/4	1/4	1/4	0	0	
26) 1	1	0,5	0,5	1/4	1/4	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
27) 2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	Echec
28) 1	1	1	0,5	0,5	0,5	1/4	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
29) 3	3	3	3	3	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	
Produit B																
10) 1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	Echec
11) 3	2	2	2	2	1	1	1	1	1	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5	2	
13) 6	0	0	0	0	1	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5	Echec
14) 2	0,5	0	0	0	1	0,5	0,5	0,5	0	0	0	0	0	0	0	
15) 0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	Inutilisable
17) 1	1	0,5	0,5	1	1	1	0,5	1	1	1	1	2	1	1	0,5	
20) 0,5	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5	1/4	1/4	0	0	0	0	0	0	0	

21)	0	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5	1/4	0,5	0,5	0,5	0,5	1	1	1	1	Echec
23)	3	3	3	3	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	
25)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	Inutilisable
26)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	Inutilisable
27)	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	Echec
28)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	Inutilisable
29)	3	2	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	Echec

L'examen de ce tableau permet d'établir le bilan suivant :

Pour le traitement A

- L'extinction de la douleur dans 6 cas/14 pendant le traitement A.
- Une baisse de l'intensité douloureuse au bout de 15 j dans 11 cas.
- L'échec du traitement A pour 3 malades.
- Une intensité douloureuse moyenne de départ de 2,14 (14 cas)
- Pendant les 15 jours de traitement A une douleur moyenne de 1,10
- en extrapolant entre l'intensité douloureuse moyenne de départ et l'intensité moyenne pendant le traitement, on peut estimer que la diminution de l'intensité moyenne douloureuse est de 1,04. (Il faut souligner ici qu'on fait une moyenne d'intensités douloureuses qui ne sont pas comparables au départ).

Pour le traitement B pratiqué en 2° lieu

- La non réapparition de la douleur pour les 6 cas cités plus haut. Ces 6 cas tombent donc de l'essai qui n'est plus continué que sur 8 malades.

- La diminution de l'intensité douloureuse lors du début de la deuxième séquence de traitement pour 4 cas.

- La même intensité douloureuse de départ qu'avec le produit A pour 4 cas.

- L'échec du traitement B pour 5 malades.

- Une intensité douloureuse moyenne de départ de 1,14 (8 cas)

- Pendant les 15 jours de traitement B une douleur moyenne d'intensité 0,85, et une diminution de l'intensité douloureuse, de 0,29.

Nous voyons que ces résultats sont inexploitables pour comparer l'effet du produit A au produit B puisque les douleurs au début des traitements sont très différentes dans leur intensité. En effet, on ne peut pas savoir si l'action antalgique se manifeste d'une façon proportionnelle quel que soit la douleur de départ. Il faut aussi souligner qu'en jugeant "l'après" par rapport à "l'avant", on ne saisit pas seulement le traitement mais aussi une partie de l'évolution spontanée.

2° lot de malades

Malades traités d'abord par le produit B, 15 jours, Repos 4 jours - puis traitement A. pendant 15 jours.

Intensité douloureuse au départ	1°j	2°j	3°j	4°j	5°j	6°j	7°j	8°j	9°j	10°j	11°j	12°j	13°j	14°j	15°j	Repos 4 jours
Produit B																
1) 3	3	3	2	3	3	3	3	3	3	3	2	2	2	2	2	
2) 2	2	2	2	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	
3) 3	3	3	2	2	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	
4) 2	2	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	
5) 2	2	2	2	2	2	2	1	1	0,5	0,5	1	1	1	1	1	
6) 2	2	2	2	2	2	2	2	2	1	1	1	1	1	1	1	
7) 2	2	2	2	2	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	
9) 2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	Echec
12) 3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	2	2	2	2	2	
16) 2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	1	1	1	1	1	
18) 4	4	3	3	3	3	3	3	3	3	2	2	3	2	2	2	
19) 3	3	3	3	3	3	2	2	3	3	3	2	2	3	3	3	Echec
22) 2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	Echec
24) 2	2	2	2	2	1	1	2	1	1	2	2	2	2	2	2	Echec
Produit A																
1) 3	2	1	1	1	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5	
2) 1	1	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
3) 3	2	2	2	1	0,5	0,5	1	1	1	1	1	1	1	1	1	
4) 2	1	1	1	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5	
5) 1	1	1	1	1	0,5	1	1	0,5	1	1	1	1	1	1	1	Echec
6) 1	1	1	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5	1	1	1	1	1	1	1	1	Echec
7) 1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	Echec
9) 2	2	2	2	2	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	

12)	3	3	3	3	3	3	3	2	2	2	2	2	2	2	2	1	
16)	1	1	1	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5	
18)	3	2	2	1	1	1	1	1	1	1	1	1	0,5	1	1	1	
19)	3	2	3	3	2	2	2	3	2	2	2	3	3	3	3	3	Echec
22)	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	Echec
24)	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	Echec

L'examen du deuxième tableau permet de constater les faits suivants :

- Pour tous les malades, la douleur persiste jusqu'à la deuxième séquence de traitement.

- Il y a baisse de l'intensité douloureuse pour 10 malades traités pendant 15 jours par le produit B.

- L'échec du traitement B se retrouve dans 4 cas.

- L'intensité douloureuse moyenne de départ est de 2,42 ; elle tombe à 1,85 pendant les 15 jours de traitement B. On peut estimer que la diminution de l'intensité moyenne douloureuse est de 0,57.

Pour le traitement A pratiqué en 2° lieu

- L'intensité moyenne douloureuse de départ lors de la deuxième séquence de traitement est de 2,07.

- La baisse de l'intensité douloureuse se vérifie pour 8 patients

- L'échec du traitement A se retrouve dans : 6 cas

- L'intensité moyenne douloureuse pendant le traitement est de 1,04. Il ya diminution de l'intensité douloureuse de 1,03.

Comparaison entre les 2 lots de malades traités

Nous remarquons que les résultats sont très sensiblement différents suivant que le premier traitement commence par l'antalgique A ou l'antalgique B. Dans le cas où le traitement débute par le produit B, nous voyons en effet qu'au bout des 15 jours de thérapeutique, tous les malades retrouvent des douleurs à un niveau d'intensité moyenne à peu près équivalent à celui de départ.

Nous avons alors supposé que le produit A pouvait avoir un effet rémanent et que l'intervalle de 4 jours entre les deux thérapeutiques était insuffisant. Nous avons alors refait une autre expérience en laissant un intervalle sans traitement pendant 7 jours. Nous sommes retombés sur des résultats à peu près semblables. Nous en avons conclu, que nous étions bien en présence d'un phénomène d'entraînement et que l'un des deux antalgiques avait un effet supérieur à l'autre.

Le produit A probablement plus efficace que le produit B est minimisé dans l'évaluation du groupe 2, alors que le produit B est valorisé dans l'évaluation du groupe 1.

Comparaison des 2 antalgiques sans distinction de groupes.

Cette comparaison ne peut s'effectuer qu'en considérant des algies d'intensité similaire.

On compte alors pour les douleurs, de départ cotées 3

6 cas traités par le produit B évoluant vers 1 intensité douloureuse moyenne à 2,18

8 cas traités par le produit A évoluant vers 1 intensité douloureuse moyenne à 1,44

Pour les douleurs de départ cotées 2

10 cas traités par le produit B évoluant vers une intensité douloureuse moyenne à 1,48

9 cas traités par le produit A évoluant vers 1 intensité douloureuse moyenne à 1,19

Pour les douleurs de départ côtées 1

4 cas traités par le produit A évoluant vers 1 intensité douloureuse moyenne à 0,68

8 cas traités par le produit B évoluant vers 1 intensité douloureuse moyenne à 0,60.

Ces cas trop peu nombreux pour recevoir une interprétation statistique, font cependant penser que le produit A dans :

- les algies cotées 3 et dans les conditions de cette expérience, à un effet antalgique et que cette action est plus marquée qu'avec le produit B.

- Pour les algies cotées 2, l'effet antalgique du produit A est probable ; quant à celle du produit B, elle ne peut peut-être pas se distinguer d'un effet placébo qui n'a pas été calculé dans ce travail.

- Pour les algies cotées 1, les effets antalgiques des 2 thérapeutiques sont indissociables et probablement impossibles à séparer d'un effet placébo. Ce fait ne doit pas nous étonner, si nous nous rappelons les nombreuses expériences qui ont démontré qu'un effet antalgique ne pouvait être mis en évidence lors des douleurs de trop faible intensité (Hill-Turner).

Réflexions suscitées par ce travail

1/ L'expérimentation de 2 antalgiques pratiquée sur un même lot de malades, chaque patient servant de propre témoin, est inapplicable même si les douleurs semblent à priori stables dans leur chronicité.

2/ Les malades susceptibles d'être traités par un antalgique doivent souffrir au minimum d'algies côtées 2 croix.

3/ Les indications pour lesquelles la thérapeutique est donnée doivent être suffisamment bien définies pour que les algies au départ soient toutes d'intensité proche. Si ce principe n'est pas appliqué on n'obtient qu'un nombre trop réduit de cas comparables et exploitables statistiquement. Il faut aussi, essayer de rechercher pour le traitement , des douleurs fixes, sans rémission spontanée.

4/ La cotation de l'intensité douloureuse de 1 à 4 est insuffisante. On obtient ainsi une méthode trop peu sensible avec des écarts trop faibles entre deux résultats ; L'expérimentateur est tenté alors de sous diviser les cotations établies selon le protocole, et fait rentrer dans son jugement des éléments variables, non fixés au préalable.(dans le cas présent 0,5 et 1/)

5/ Par contre, la cotation au jour le jour, est très lourde, et est peut être inutile. Les résultats semblent tout aussi appréciables, si on compare l'intensité douloureuse avant traitement et après plusieurs jours de thérapeutique.

Dans quelques cas, l'amélioration ne s'est manifestée qu'après 4 ou 5 jours ; Dans d'autres essais cette amélioration ne s'est pas maintenue plus de 8 jours. Il semblerait donc qu'une observation clinique devrait se faire 2 fois, à partir du jour où le traitement est instauré, au 4° jour et au 9° - 10° jour.

6/ L'effet placébo dans un travail en double aveugle doit être obligatoirement mesuré, si on veut situer un antalgique par rapport à l'autre.

7/ La désignation d'une des thérapeutiques par une lettre ou un signe toujours le même, est insuffisante. Il est nécessaire d'utiliser un code différent pour chaque boîte, afin d'empêcher les malades et le clinicien d'avoir un préjugé sur une des séries de traitement.

2° Essai en double aveugle

Compte tenu des réflexions que nous avons été amenés à faire, lors du dépouillement de notre premier essai ; nous avons mis au point un deuxième protocole, pour éviter les erreurs précédentes.

Modalités du protocole

L'essai a été pratiqué chez des malades souffrant de douleurs rhumatismales stables depuis 3 mois au moins et non susceptibles de guérison.

Les malades choisis avaient un Q.I. suffisant, pour pouvoir répondre valablement aux questions posées.

Etant donné que nous ne voulions pas utiliser les mêmes malades pour être leur propre témoin, nous avons dû sélectionner des patients souffrant d'algies d'intensité proche. Nous avons aussi recherché des douleurs d'intensité forte, puisqu'il semblait plus facile d'apprécier une efficacité thérapeutique dans ces cas là.

L'essai a donc porté sur des indications précises :

- Nécrose aseptique de la tête fémorale,
- Coxarthrose, gonarthrose à douleur stable depuis 3 mois,
- Atteinte des rotateurs de la coiffe de l'épaule,
- Capsulite de l'épaule dans les 3 premiers mois de son évolution ,
- Sciatique et sciatalgie alitée depuis 2 semaines, ou non alitée à douleur stable de plus d'un mois,
- Détérioration de la coiffe, douloureuse depuis plus d'un mois.

Les traitements antalgiques antérieurs ont été arrêtés 4 jours avant ; sauf pour l'a. acétyl salicylique que nous avons supprimé seulement 48 h. avant l'essai, pour éviter un éventuel effet de remanence au début du traitement, par le nouvel antalgique.

Les malades ont reçu une boîte contenant le nombre de comprimés nécessaires à un traitement de 7 jours. Les boîtes avaient été numérotées au préalable à partir de chiffres provenant d'une table de hasard ; il y avait 20 boîtes de l'antalgique A, 20 boîtes de l'antalgique C, 20 boîtes de placebo.

Les malades ont été examinés deux fois ; une fois le matin avant le début de la prise thérapeutique et le septième jour alors qu'il n'y avait pas encore eu l'arrêt de l'antalgique. Nous avons estimé que la différence de l'intensité douloureuse, entre les 7 jours, donnait une certaine appréciation de l'efficacité de la thérapeutique utilisée.

Principe de la cotation de la douleur

Nous voulions obtenir une cotation aussi étendue que possible pour rendre la méthode plus sensible. Nous souhaitions aussi faire rentrer des critères objectifs afin que l'essai soit reproductible.

Nous nous sommes servis des cotations précédemment établies : intensité douloureuse jugée par le médecin de 1 à 4 et nous y avons ajouté des "notes" qui pouvaient découler du phénomène douloureux.
Nous avons ainsi noté :

- l'insomnie de 0 à 2 selon qu'elle était inexistante 0, partielle 1, ou totale 2.

- l'horaire et le rythme de la douleur ; une douleur permanente était appréciée à 1

- les irradiations - 1

- la contracture à la palpation 1, la contracture spontanée 2

- Notre cotation maximum pouvait donc totaliser 10 points. Il faut souligner qu'avec ces notations, nous n'avons jamais dépassé le total de 9 ni traité des douleurs au départ en dessous de 4.

La fiche clinique

En dehors de cette cotation de l'intensité douloureuse, nous avons essayé de recueillir quelques autres indications pour nous permettre de valider la cotation brute. Nous avons donc ajouté quelques notions globales :

- A combien, le malade s'estime-t'il soulagé, 25% - 50% - 75% 100% ?

- Le traitement actuel est -il bon - moyen - inefficace ?

- Résultat des thérapeutiques antérieures par rapport au traitement actuel : supérieur - égal - inférieur ?

- Douleur au 4° jour de la cessation du traitement antérieur douleur augmentée, égale, inférieure ?

La fiche clinique portait également une rubrique sur la tolérance au niveau gastrique, rénal , nerveux et cutané .

Les résultats obtenus

Pour l'exploitation statistique des résultats nous nous sommes uniquement servis des différences des cotations douloureuses entre les algies avant et après 7 jours de traitement.
Nous n'avons pas eu à éliminer des fiches cliniques pour lesquelles il y aurait eu des discordances flagrantes entre la cotation de la douleur et les appréciations globales demandées.

A titre d'exemple, nous donnons quelques chiffres recueillis pour exploiter nos résultats.

Trait. C	Intensité		Irad.		Horaire		Contract.		Insomnie		Total	
	a	b	a	b	a	b	a	b	a	b	a	b
B.	4	0	1	0	0	0	1	0	1	0	7	0
Cas	4	0	0	0	0	0	0	0	1	0	5	0
Car	4	0	0	0	0	0	0	0	1	0	5	0
Bals	4	1	1	1	0	0	2	0	2	0	9	2
Luig	1	2	1	0	0	0	1	1	1	0	7	3
"	"	"	"	"	"	"	"	"	"	"	"	"
"	"	"	"	"	"	"	"	"	"	"	"	"
20 cas	71	33	12	5	2	1	18	8	19	7	122	54
Trait. A	66	19	18	6	2	0	22	12	18	3	126	40
Placebo	68	49	15	10	2	0	20	19	19	10	124	88

a : avant traitement
b : au 7° jour du traitement

Les deux thérapeutiques antalgiques A et C sont efficaces et leur efficacité est statistiquement significative au seuil de 5% par rapport à l'effet placébo.
Dans la cotation adoptée le traitement A apporte un soulagement de 70% pour les douleurs envisagées (effet placebo inclus) , le traitement B apporte un soulagement de 50% (effet placébo inclus).

Critique de la méthode

Ainsi avec ce système de cotation, nous avons pu situer deux antalgiques par rapport à l'effet placébo.
Ce qui nous parait valider notre cotation, c'est le très petit écart constaté entre les 3 lots de malades avant leur traitement antalgique antérieur : 122 - 126 - 124.

Par contre, en détaillant chaque rubrique, nous remarquons que la colonne horaire et rythme n'est applicable qu'à un très petit nombre de malades et qu'elle devrait être supprimée lors d'une cotation ultérieure.

Nous ne sommes pas dupes, non plus, des extrapolations que nous avons établies entre la douleur et l'insomnie ou la douleur et les contractures. Certes ces symptômes recouvrent bien d'autres phénomènes tels que l'inflammation, la participation musculaire, l'anxiété, mais cependant ils nous ont semblé lié à la douleur et nous n'avons pas remarqué de cas où ils existaient avec des douleurs minimes.

Le plus gros reproche que nous faisons à cette méthode, c'est de ne pouvoir s'appliquer qu'aux traitements d'algies particulières. En effet, nous ne pouvons pratiquer des essais antalgiques que sur un certain type de douleurs rhumatismales chroniques, et nous sommes obligés de négliger des essais thérapeutiques sur des algies d'autres origines telles que les douleurs post-opératoires, les céphalées, les douleurs rencontrées en stomatologie ou en ORL. Cette sélection de drogue, basée sur le traitement des seules douleurs d'origine rhumatismale, risque peut être d'orienter vers des propriétés à la fois antalgiques et anti-inflammatoires, aussi nous pensons que d'autres types d'essais cliniques sont indispensables lors d'une recherche de médicaments antalgiques.

C O N C L U S I O N

Nous avons entrepris des recherches bibliographiques, pour voir quel était le moyen le plus sûr pour étudier une substance antalgique et pour la classer parmi les autres thérapeutiques de sa catégorie.
Nous pensions, naïvement, au tout début de notre étude, qu'en nous adressant à des douleurs provoquées expérimentalement chez l'homme, nous pouvions très facilement côter la puissance d'une drogue par rapport à une autre et ainsi classer les antalgiques selon une échelle de valeur progressive. Mais très rapidement nous nous sommes aperçus de la complexité du problème.
Il est nécessaire de s'adresser à des douleurs pathologiques chez l'homme puisque la douleur expérimentale ne rend compte que du stimulus nociceptif de départ et laisse en suspens toute la participation diencéphalique et corticale si importante dans les espèces supérieures.

Les douleurs pathologiques posent quant à elles, d'autres problèmes ; la quantification et la graduation des douleurs est peu précise puisque leur intensité de départ est inconnue, et on doit se fier à l'appréciation donnée par le malade.
Aussi, notre préférence, allait-elle vers des mesures qui faisaient appel à des cotations objectives et non à des appréciations subjectives. Malheureusement, la douleur est une donnée imminemment subjective et les manifestations objectives qui peuvent l'environner ne sont que des phénomènes d'accompagnement plus ou moins en rapport avec elle. Cette réalité oblige à tenir compte avant tout de l'opinion du malade, soit directement, soit par l'intermédiaire de l'examinateur.

Par contre, il nous semble que l'appréciation du malade sur la rémission obtenue, est beaucoup moins intéressante car elle nécessite une mémorisation de la part du patient de son état antérieur parfois sept à dix jours après, qui paraît difficilement exacte.

Une méthode, à première vue, nous paraît intéressante car elle permet de transformer des données subjectives en faits objectifs. Il s'agit de la technique qui consiste à compter la quantité d'antalgique réclamée par des malades souffrant de douleurs post-opératoires. Nous n'avons cependant pas pû utiliser cette méthode, car l'antalgique que nous testions était destiné à des traitements de longue durée, et nous craignions que soient atteintesdes doses susceptibles de provoquer des incidents secondaires.Aussi, nous avons été amenés à faire cet essai médicamenteux selon des modalités particulières.

Nous avons essayé d'intriquer dans la cotation de l'intensité douloureuse l'appréciation du malade et quelques phénomènes objectifs annexes à cette douleur.
Cette cotation élargie, nous a permis de chiffrer très différemment les résultats acquis par le traitement. Nous avons pu comparer plusieurs antalgiques par rapport à un placébo pour des malades bien précis appartenant à des populations différentes. L'inconvénient de la méthode, provient de sa difficulté d'adaptation à toute une gamme d'algies variées.

Aussi pensons-nous que cet essai seul, ne peut suffire pour étudier un antalgique car il risquerait de favoriser la sélection de drogues n'ayant pas uniquement des propriétés antalgiques.

Par contre, nous estimons que ce procédé est utilisable dans un deuxième temps, après l'étude en ouvert qui a confirmé l'activité du produit, pour situer la thérapeutique parmi les autres médicaments de la même catégorie.

BIBLIOGRAPHIES

ooo

/ PHYSIOLOGIE DE LA DOULEUR /

1. BARGE, M.
La transmission douloureuse
voies et centres - Physiologie et physiopathologie p 177-190.

2. COLLINS, W.F., NULSEN, F., SEALY, N.
Electrophysiological studies of peripheral and central pathways conducing pain.
Pain Henry Ford Symposium - 1964
Ed. Little Brown & Cie Boston - 1966 - pg 33-45.

3. DOUGLAS, W., RITCHIE, J.M.
The sensory functions of the non myelinated fibres from the skin
Pain - Nervous mechanism - Ciba Fundation 1959.
Ed. Churchill, London - 1959 - pg 26-39.

4. LERICHE, R.
Qu'est ce que la douleur - pg 1-6
La Douleur et les Douleurs
Ed. Masson - 1957.

5. MAMO, H.
La douleur
Ed. Baillière - Paris - 1968.

6. MARX, Ch.
Le message nerveux - Physiologie - pg 8-287
Kayser
Ed. Flammarion - 1963.

7. MEHLER, W.R.
The mammalian "pain tact" in phylogeny
Anatom. Rec., 127, pg 332- 1957.

8. NORDENBOS, W.
Pain
Ed. Elsevier Publ. Amsterdam - 1959 - pg 182

9. OLSZEWKI, J.T.
In bain mechanism and consciousness
Oxford - Blackwell - Scientific publication
Ed. Delafresnaye - pg 54-76 - 1954.

10. PEARSON, A.A.
Role of the gelatinous substance of the spinal cord in the conduction of pain.
Arch. Neurol. Psychol., 68, pg 515-529 - 1952

11. ROSSI, F., BRODIAL, A.
Terminal distribution of spino reticular fibers in the cat
Arch. Neurol. Psychol., 78, pg 439-453, 1957

12. SCHERRER, J.
Quelques aspects physiologiques de la douleur
La Douleur et les Douleurs - pg 15-27
Ed. Masson - 1957

13. WALL, P.D., MELZACK, R.
Dupleix theory of the mechanisms of cutaneous sensation
XXIII° Int. Congress of Physiological Science
Tokyo - 1965 - pg 234-247.

14. WEDDELL, G.
Receptors of somatic sensation
Brain and behaviour
Ed. Brazier - Washington 1961.

15. WHITLOCK, D.G., PERL, E.R.
Afferent projection of V.L. funiculi tothalamus of cat.
J. of Neurophysiol., 22, pg 133-148, 1959

/ ETUDE D'UN ANTALGIQUE EN PHARMACOLOGIE /

ooo

1. D'AMOUR, F.E., SMITH, D.L.
A method for determining loss of pain sensation
J. Pharmac. Exp. Sher., 72, pg 77, 1941

2. ARMSTRONG, D., DRY, R.M., KEELE, C.A., MARCKAM, J.W.
Observations on chemical excitants of cutaneous pain in man
J. of. Physiol., 120, pg 326-351 - 1953.

3. BENTLEY, K.W., BOURA, A.L., FITZGERALD, A.E., HARDY, DG Mac COUBREY.
Compounds possessing morphine antagonizing or powerful analgesic properties.
Nature, 206, pg 102-103, 1965

4. BRAUN, C., GUZMAN, F., HORTON, E.W., LIM, R.K., POTTER, C.D.
Visceral receptor, pain bradykinin and analgesic agents.
J. of physiol., 155, pg 13 - 1961

5. BRICOUT, J.
L'Homme et la douleur
Ed. Hachette

6. CHARPENTIER, J.
Précédés d'étude des analgésiques (suite)
Annales Anesthésie Fr., 9, n° 2, pg 221 - 1968

7. CHARPENTIER, J.
Méthode polygraphique d'analyse et de mesure automatiques à la réaction de la douleur
Phsychopharmacologia, 10, n° 4, pg 324-329 - 1967

8. CHEYMOL, J., GAY, M., DUTELL, J.,
Des différents tests proposés pour l'étude d'un analgésique
Thérapie, 14, pg 210-231 - 1959

9. COLLIER, H.O.J.,
Evaluation of drugs activities
Pharmacomimetics in analgesics, pg 183-204 - 1964.

10. COLLIER, H.O.J., DINNEEN, L.C., CHRISTINE JOHNSON, SCHEIDER.
The abdominal constriction response and its suppression by analgesic drugs in the mouse
Brit. J. Pharmac., Chemotherapy, 32, pg 295-309 - 1968

11. EDDY
J. of pharmac., 45, pg 339-359 - 1932

12. EVANS
Behawoial methods
J. New. Drugs, 4, pg 82, 1964

13. FROMMEL
Acta Pharmacol., pg 157, 1951

14. GIBBSON, R.D., MIYA, T.S., EDWARDS, L.D.
J. Am. Pharmac. Assoc. Sc., 44, pg 609-607, 1955

15. HAFFNER
Deutsch. Med. Wochsch., 55, pg 731-733, 1929

16. HILL, H.E., BELLEVILLE, R.E., WICKLER, A.
Reduction of pain conditioned anxiety by analgesic dose of Morphine in rats.
Proc. Soc. Exp. Biol. Med., 86, pg 881-884, 1954

17. JACOB, J.
Some effects of Morphine on adaptative and learning behaviour in psychopharmacological methods.
Ed. Z. Votava (Publ. State medical publishing house, Prague and Pergamon Press) 1963.

18. JACOB, J.
Methods in drug evaluation - pg 278-296 - 1965
Proceedings of the international symposium held in Milano
North Holland publishing company Amsterdam - 1966.

19. JANSSEN, P., NIEMEGEERS, C., DONY, J.
The inhibitory effect of phentanyl and other morphinlike analgesics on the warm wheter induced tail withdrawal reflex in rats.
Arzneimittel Forsch., 13, pg 502-507 - 1963

20. KOSTER, R.R., ANDERSON, M., de BEER, E.J.
Acetid acid for analgesic screening
Fed. Proceed., 18, pg 412, 1959

21. LIM, R.K., GUZMAN, F., RODGERS, D.W.
Site of action of narcotic and non narcotic analgesic determined by blocking bradykinin evoked visceral pain.
Arch. Intern. Pharmacod., 152, n° 1/2, pg 25-58 - 1964

22. LIM, R.K.
The salicylalés
Ed. Interscience N.Y., pg 155 - 1966

23. MAHAN, ANDERSON, M.
Actuation of pain pathways in animal
Amer. J. of Anatomy, 128, 2, pg 235-238, 1968

24. RANDALL, O., SELITTO, J.J.
A method for measurement of analgesic activity on inflamed tissue
Arch. Inter. Pharmac., 11, pg 409, 1957

25. SIEGMUND, E., CADMUS, R., LU, G.
A method for evaluating both narcotic and non narcotic analgesics
Proc. Soc. Exp. biol. med., 95, pg 729-731 - 1957.

26. TRUCHAUD, M.
Les tests pharmacologiques
Il Farmaco de pratica, 24, 2, pg 65, 1965

DOULEURS PROVOQUEES CHEZ L'HOMME

ooo

1. BEECHER, H.K.
J.A.M.A., 141, pg 1051-1057, 1949

2. BEECHER, H.K.
The Practitioner, 189, pg 141-145, 1902

3. BEECHER, H.K., SMITH, G.M., EGBERT, L.D., MARKOWITZ, R.A., MOSTELLER, F.
The submax effort tourniquet technique
J. Ph. Exp. Therap., 154, pg 324-332, 1966

4. BEECHER, H.K.
One mystery solved
Pain, 151, pg 840-841, 1966

5. BEECHER, H.K.
Some complexitus of the pain experience as seen in comparative studies of pathological and experimental pain.
Des. Publi. Ass. Res. Nerv. Ment. Disease, 46, pg 157-165, 1968

6. BOBEY, M.J., DAVIDSON, P.O.
Psychological factors affecting pain tolerance
J. of psychosomatic research, 14, 371-376, 1970

7. BURCH, G.E., de PASQUALE, N.P.
Bradykinin digital blood flow & the arteriovenous anastomoses
Circulat. Research. 10, pg 105-115, 1962

8. BURN, G.P.
A device for measuring the threshold of pain in man
Brit. J. Pharm., 34, n° 2, pg 251-258, 1968

9. CHARPENTIER, J.
Procédés d'étude des analgésiques
Annales Anesthes. Fr., 9, n°2, pg 159 , 1968

10. DENEAU, G.A., WAUD, B.A., COWDEY, C.W.
A method for the determination of the effects of drugs on the pain threshold of human subjects.
Can. J. Med. Sc., 31, pg 387-393, 1953

11. DENTON, J.E., BEECHER, H.K.
New analgesics methods in the clinical evaluation of new analgesics
J.A.M.A., 141, n°15, pg 1051-1057, 1949.

12. DUNDEE, J.W.
British J. Anaesth, 32, pg 407, 1960.

13. EGBERT, L.D., BATTIT, G.E., WELCH, C.E., BARTLETT, M.K.
Reduction of postoperative pain by encouragement and instruction of patients
New England J. Med., pg 270, 1964

14. HARDY, J.D., WOLFF, H.G., GOODELL, H.
A new method for measuring pain threshold observation on spatial summation of pain
J. clin. Investig., 19, pg 649-657, 1940.

15. HARRISSON, I., BIGELOW, N.
Quantitative studies of visceral pain produced by the contraction of ischemia muscle
A Res. Nerv. Ment. Disease Proceed., 23, pg 154-165, 1943

16. HASLAM
The influence of stimulus scale interval upon the assessment of pain threshold
The Quaterly J. of Exp. Psychol., 16, pg 65-68, 1965

17. HILL, H.E., KORNETSKY, C.H., FLANARY, H.G., WICKLER , A.
Effects of anxiety and morphine on discrimination of intensities of painful stimuli
J. Clin. Investig., 31, pg 473-480, 1952

18. HILL, H.E., KORNETSKY, C.H., FLANARY, H.G., WICKLER, A.
Studies on anxiety associated with anticipation of pain
Arch. Neurol. et psych., 67, pg 612-619, 1952

19. HILL, H.E., BELLEVILLE, R.E., WICKLER, A.
Studies on anxiety associated with anticipation of pain
Arch. of Neur et psych, 73, n°6, pg 602, 1955

20. KEELE, K.D.
The fingeralgoometer
Proceed. of The Royal Soc. of Medic, 59, pg 79, 1966

21. KEELE, C.A., ARMSTRONG, D., JEPSON, J.B., STEWART, J.W.,
Pain producing substance in human inflammatory exsudates & plasma
J. physiol., 135, pg 350-370, 1957

22. KORNETSKY, C.H.
Effects of anxiety and morphine on the anticipation and perception of painful radiant thermal stimuli
J. of comp. physiol. psychol., 47, pg 130-132, 1954

23. LASAGNA, L., DE KORNFELD, T.J.
Studies on analgesic and hypnotic drugs
J. America Medical Assessment, 178, pg 887, 1961

24. LEWIS, T., PICKERING ROTSCHILD
Observation upon muscular pain in intermittent claudication
British Medical J; , 1, pg 321-325, 1938

25. LIM, R.K., MILLER, GUZMAN, F., RODGERS, D.W.
Pain and analgesia evaluated by the up bradykinin evoked pain method in man
Clin. Pharm. et therapeutics, 8, n°4, pg 521-542, 1967

26. LIM, R.K., GUZMAN, F., GOTO.,K, BRAUN, C., RODGERS, D.W.
Evidence establishing central and peripheral sites of action for narcotic and non narcotic analgesics respectively.
Fed. Proceed, 22, pg 149, 1963

27. LOAN, W.B., MORRISSON, J.D., DUNDEE, J.W.
Evaluation of a method for assessing potent analgesics
Clin. pharm. Therap., 9, pg 765, 1968

28. ROBSON
Anesth., 26, pg 31, 1965

29. STRONG, C.A.
The psychology of pain
Psycholo. Rev., 2, pg 329-347, 1895

30. THEOBALD MENZIES BRYANT
Critical electrical stimulus which causes interure pain
Brit. Med. J, 1, pg 716-718, 1966

31. VON FREY
Ablandh. Math. Physic. sachs
Gesellich. Wissensch., 23, pg 169, 1897

32. WOLFF, H.G.
The relationship of experimental pain tolerance to pain threshold
Canad. H. Psychol., 18, pg 249-253, 1964.

33. WOLFF, H.G., JARVICK, M.E.
Relationship between superficial and deep somatic thresholds of pain with a note of handedness
Am. J. Psychol., 77, pg 589-599, 1964

34. WOLFF, H.G., POTTER, J.L., VERMEER, W.L., Mac EVEN, C.
Quantitative measures of deep somatic pain : preliminary study with hypertonic saline
Clin. Sc., 20, pg 345-350, 1961

35. WOLFF, H.G., JARVICK, M.E.
Deep somatic pain with hypertonic taline
Clin. Sc., 28, pg 43-56, 1965

36. WOLFF, H.G., KANTOR, T.G., JARVICK, M.E., LASKA, E.
Response of experimental pain to analgesic drugs
Clin Pharm and Therap., 7, pg 323-331, 1966

37. WOLFF, H.G., KANTOR, T.G., JARVICK, M.E., LASKA, E.
Response of experimental pain to analgesic drugs
Clin. Pharm. and Therap., 10, n°2, pg 217-228, 1969

ooo

1. ATTALI
Guide du praticien, 80, 9, Supplément, Novembre 1969

2. BARBIZET, LAMEIGNERE
Concours Médical, 50, 6819, Décembre 1963.

3. BAROLIN
Analgésie par hypnose, facteurs psychiques
Les Cahiers Coll. Med. Hôp. de Paris, 15, 1247, 1969

4. BATTERMAN, R.C., GROSSMAN, A.J.
Effectiveness of salicylamide as analgesic and antirheumatic agent : Evaluation of double blind of technique for studying analgésic drugs
J.A.M.A., 159, pg 1619-1622, 1955

5. BAUER, FREE, BOWEN
Measurement of chronic pain relief utilising dose response of dextromoramide against morphine and placebo.
J. Pharmac. Exp. Therap., 131, 373, 1961

6. BEECHER, H.K.
New analgesic evaluation
J.A.M.A.; 1051, 1949

7. BEECHER, H.K.
The powerfull placebo
J.A.M.A., 159, pg 1602-1606, 1955

8. BEECHER, H.K.
Appraisal of drugs intended to alter subjective responses symptoms
J.A.M.A., 158, pg 399-401, 1955

9. BEECHER, H.K
The measurement of pain
Pharmacol. Rewiew, 9, 59, 1957

10. BEECHER, H.K.
Pain - chap - placebo, pg 221
Henry Ford Hospital Symposium 1966
Ed. Churchill, L.T.D.

11. BELLEVILLE, J.W., FORREST, W.H., FLASHOFF, J., LASKA, E.
Clinical and statistical methodology for cooperative clinical essays of analgesics.
Clinic. Ph. Therap., 9, n°3, 303, 1968

12. BRANDMAN
Clinical evaluation of the effectiveness and safety of new analgesic
Theam. J. of the Med. Science., 694, 1961.

13. BROMAGE, P.R.
Spirometry in assessment of analgesia after abdominal surgery
Brit. Med. Journ., 2, 589, 1955.

14. CAHAL
Clinical trials of analgesic drugs
Proceed of the roy. societ. of medic, 62, 8, 807-810, 1969

15. CALLAWAY, DEMBO
Arch. Of Neurol. E. psychiat. 1958

16. CASS, L.J., FREDERIK, W.S.
The Americ. J of the med. Science, 248, 6, 673-682, 1964

17. DENIKER, F.
Principes admis pour l'évaluation d'un analgésique
Ann. Anesth. Fr., 9, 2, 339, 1968.

18. DINNERSTEIN H.J., LOWENTHAL, BLITZ
The interaction of drugs with placebo in the control of pain anxiety
Perspectives in biology & Médecine, 10, n° 1, 103-117, 1966

19. DUNDEE, J.W.
Brit. J. Of Anesthes., 32, 48, 1960

20. EGBERT, L.D., BATTIT, G.E., WELCH, C.E., BARTLETT, M.K.
Réduction of post operative pain by encouragement instructions of patients.
New Engl. J. Of Medicine, 270, n°16, 825, 1964

21. HEWER, A.J.H., KEELE, C.A.
Method of testing analgesic in man
The Lancet, 2, 683-688, 1948

22. HEWER, A.J., KEELE, C.A., KEELE, K.D., NATHAN, P.W.
A clinical method of assessing analgesics
The Lancet, 1, 431-435, 1949

23. HILL, H.E., TURNER
Importance of initial pain in post operative assessment of analgesic drugs.
The J. Of Clinic. Pharmacology, pg 321-327, 1969 (Sept-Oct)

24. HOUDE, R.W., WALLENSTEIN, S.L., ROGERS, A.
A clinical pharmacology of analgesics
Clin. Ph. & therapeutics, 1, 163-174, 1960

25. HUNT, FOLDES
The use of levodromoran tartrate for relief of post operative pain
New engl. J. of Medicine, 248, 803, 1953.

26. KAST, E.C.
Symposium sur la douleur
The med. clinics of north america, 52, n°1 , 1968

27. KEATS, A.S., BEACHER, H.K., MOSTELLER, F.
J. of applied physiology, 3, 35, 1950

28. KEESLINGIR, KEATS, A.S.
The efficacy of a placebo and several oral analgesics in the treatment of pain of alveolar osteitis
Oral Surgery, II, 736-741, 1958.

29. KISSEL, P., BARRUCAND, D.
Placebos et effet placébo en médecine
Masson 1964.

30. KISSEL, P., BARRUCAND, D.
Les mécanismes d'action du placébo
Médecine Interne, 5, 3, 257-269, 1970

31. LASAGNA, L.
The psychophysics of clinical pain
The Lancet, 2, 163, 1962

32. LOAN, W.B., MORRISSON, DUNDEE, J.W.
Evaluation of a method for assessing potent analgesics
Clinical Pharmac. Therapeut., 9, 765, 1968

33. LYERLY, S.B., ROSS, S., KRUGMAN, A.D., CLYDE, D.J.
Drugs and placebo : the effects of instructions upon performance and mood under amphetamine sulphate and chloral hydrate.
J. abnormal E. Social psyhcol., 68, 321-327, 1964.

34. MASSON, H.A.
Clinical assessment of analgesic drugs, Observer trial
Anaesthesia, 17, 411, 1962

35. MASSON, H.A.,
Clinical assessment of analgesic drugs spirometry trials
Anesth. Analges. Current Research, 41, 615, 1962

36. MASSON, H.A.
The value and limitations of subjective assessment of pain analgesia
Proceed. of The Royal Society of Medicine, 59, 81, 77, 1966

37. MEIER, P., FREE, S.M., JACKSON, G.L.
Reconsideration of methodology in studies of pain relief
Biometrics, 14, 331, 1958.

38. MODELL , W., HOUDE, R.W.
Factors influencing clinical évaluation of drugs with special reference to the double blind technique.
J.A.M.A., 167, 18, 2190-2199, 1958

39. MURPHREE, H.B.,
J. of New Drugs, 6, 1, 15-22, 1960

40. PAPPER, E.M., BRODIE, B.B., BETHESDA, ROVENSTINE, E.A.
Postoperative pain : its use in the comparative evaluation of analgesics
Surgery, 32, 107, 1952

41. PARKHOUSE, J.
British J. of Anesthes., 33, 345, 1961

42. PARKHOUSE, J., HOLMES,
Assessing of post operative pain relief
Proceed of the Royal Society of Medicine, 56, 579-585, 1963

43. PARKHOUSE, J.,
Symposium on clinical evaluation of analgesic drugs
Acta anaesthes. Scandinav. Proceedings III , 25, 323, 1966

44. PARKHOUSE, J.
Measurement of analgesia in patients with post operative pain
Proceed. of the Royal Society of Medicine, 59, 85-87, 1966

45. PICHOT, P.
A propos de l'effet placébo
Revue Med. Psychosomat., 3, 37-40, 1961

46. RANKIN, MENHERT, CERRERI,
Effect of levallorphan tartrate on levorphand tartrate analgesia in postoperative pain
Arch. Surgery (Chicago) 74, 602, 1957.

47. SADOVE, SEN, SCHIFFREN,
Current Therapy Research, 2, 61, 1960.

48. SCHWARTZ, FLAMMANT, LELLOUCH
Critères de jugement 51-56
L'essai thérapeutique chez l'homme - Flammarion

49. STEINBACK
Physiopathologie de la douleur
Cahiers Coll. Med. des Hôp. de Paris, 15, 1246, 1969

50. STEINHAUS, J.E., BEVAN, W., WEBB, S., THOMPSON, W.R.,
Evaluation of analgesics by the rating of patient behaviour.
Anesthesiology, 25, 64-70, 1964.

51. STOELTING, V.K.
Analgesic action of Pentazocine compared with Morphine in postoperative pain
Anaesth. Analges., 44, 769-772, 1965.

52. SWERDLOW, M., MURRAU, A., DAW, R.H.,
A study of postoperative pain
Acta anaesthes. Scandinav., 7, 1-19, 1963

53. TELFORD, J., PAPADOULOS, C.N., KEATS, A.S.,
J. Pharmaceut. & Exp. Therapeutics, 133, 106, 1961

54. WANG, R.I., GRUBER, C.M.
Double blind for evaluating analgesics in man
America. J. Med. Science, 235, 297-300, 1958.

55. WOLFF, B.B., GOODELL, H.,
The relation of attitude and suggestion to the perception and reaction to pain.
A Research Nerv. Mental Disease Proceed., 23, 434-448, 1943.

56. WOLFF, B.B., KANTOR, T.G., JARVIK, M.E., LASKA, E.,
Response of experimental pain to analgesic drugs.
Clinical Pharmac. & Therapeutics, 7, 2, 224-228 & 7, 3, 323-331, 1966.

Vu le Président de Thèse

Pr. Fr.LHERMITTE

Vu le Doyen de la Faculté

Pr. CASTAIGNE

Vu et permis d'imprimer

Le Recteur de l'Académie de Paris

R. MALLET